

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie
Direktor: Professor Dr. med. Felix Berger

Habilitationsschrift

Longitudinale Entwicklungsuntersuchung von Kognition, Sprache und Motorik
bei Kindern mit Angeborenem Herzfehler

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Kinderkardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Constanze Elisabeth Pfitzer

Eingereicht:	Mai 2019
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter:	Prof. Dr. Bea Latal
2. Gutachter:	Prof. Dr. Bettina Reich

1. Einleitung.	3
1.1 Prävalenz und Inzidenz des angeborenen Herzfehlers.	4
1.2 Entwicklungsverzögerungen als Spätfolge des angeborenen Herzfehlers und dessen Therapie.	5
1.3 Bildungsweg und –niveau von Patienten mit angeborenem Herzfehler.	10
1.4 Forschung zur Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler: die LEADER-Studie (Long-term <u>E</u> Arly <u>D</u> Evelopment <u>R</u> esearch).	11
1.4.1 Studiendesign der LEADER-Studienarme.	13
1.4.2 Fragestellung und Ziel der LEADER-Studie.	18
2. Eigene Arbeiten.	20
2.1 Prävalenz Angeborener Herzfehler in Deutschland: Umfrageergebnisse des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler in Deutschland.	20
2.2 Long-term <u>E</u> Arly <u>D</u> Evelopment <u>R</u> esearch in <u>C</u> ongenital <u>H</u> eart <u>D</u> isease (LEADER-CHD): Studienprotokoll einer prospektiven Kohortenstudie zur Entwicklung von Kindern mit Angeborenem Herzfehler.	30
2.3 Pilotstudie zur Entwicklung von Kindern mit Herz-/Kreislaufkrankungen nach kardiopulmonaler Reanimation.	39
2.4 Bildungsweg von Kindern mit angeborenem Herzfehler.	50
2.5 Bildungsniveau von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler.	61
3. Diskussion.	70
3.1 Entwicklungsuntersuchung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler.	70
3.2 Entwicklungsuntersuchung bei Kindern nach kardiopulmonaler Reanimation.	71
3.3 Bildungsweg von Kindern mit angeborenem Herzfehler bis ins Erwachsenenalter.	74
3.4 Registerdaten zur Prävalenz des angeborenen Herzfehlers.	76
4. Zusammenfassung.	78
5. Literaturangaben.	80
6. Danksagung.	86
7. Erklärung.	87

1. Einleitung

Nach einer Definition von Mitchell et al. wird der angeborene Herzfehler als „strukturelle Anomalie des Herzens oder der intrathorakalen Gefäße mit einer möglichen oder tatsächlichen funktionellen Bedeutung“ bezeichnet (1). Ein wichtiger funktioneller Aspekt dieser Erkrankung betrifft die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik, die bisher nicht hinreichend untersucht wurde. Daher möchte ich in der vorliegenden Habilitationsschrift bisherige Erkenntnisse hierzu erläutern und eine Forschungseinheit zur longitudinalen Entwicklungsuntersuchung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler darstellen. Ziel dieser Forschungseinheit ist es, durch eine bedarfsadaptierte Diagnostik mögliche Entwicklungsverzögerungen frühzeitig festzustellen und damit eine gezielte und individuelle Förderung zu ermöglichen. Der Zeitpunkt dieser Förderung ist entscheidend, wie nicht zuletzt eine Erkenntnis von Entwicklungspädiatern der Harvard University zeigt: gerade das junge menschliche Gehirn verfügt über eine hohe Kapazität, sich durch äußere Stimuli weiter zu entwickeln ohne dabei größere Anstrengungen leisten zu müssen (Abbildung 1). Dieses „Window of Opportunity“ gilt es bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Entwicklungsverzögerungen zu nutzen. Wird im folgenden Text von Entwicklung oder Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit angeborenem Herzfehler gesprochen, bezieht sich dies stets auf die Bereiche Kognition, Sprache und Motorik.

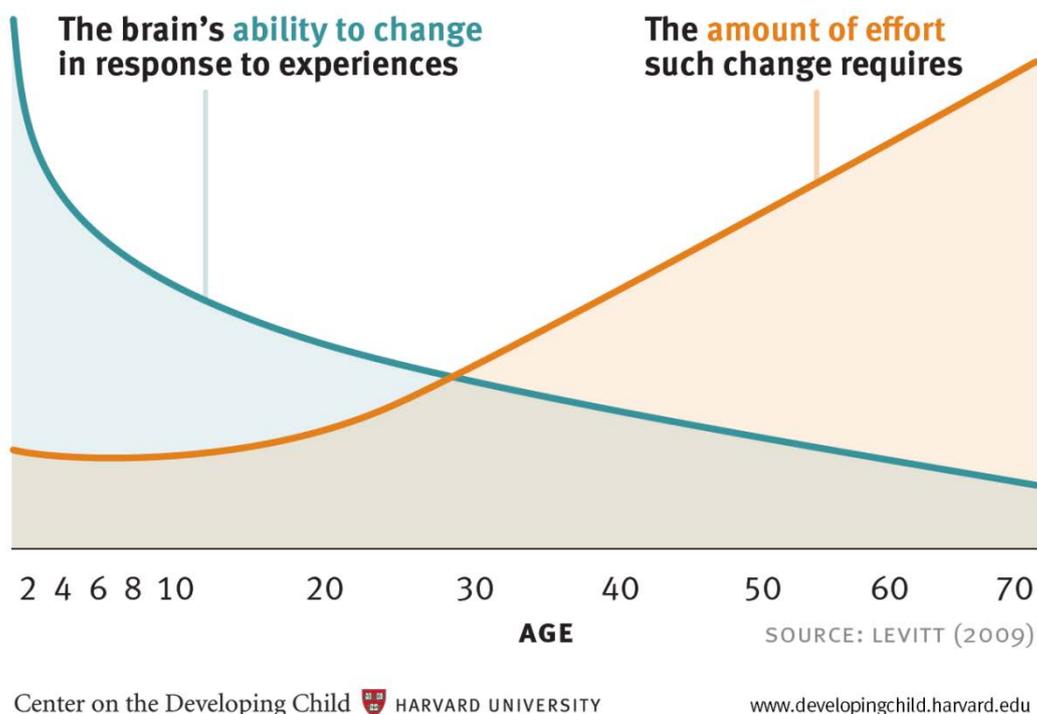


Abbildung 1: „Window of opportunity“. Genehmigung zur Publikation durch den Urheber, Center on the Developing Child at Harvard University, <http://developingchild.harvard.edu>.

1.1 Prävalenz und Inzidenz des angeborenen Herzfehlers

Der angeborene Herzfehler ist mit einer Prävalenz von ca. 1% die häufigste angeborene Malformation und trägt damit wesentlich zur kindlichen Morbidität und Mortalität bei (2, 3). Jüngste Studien zur Gesamtprävalenz des angeborenen Herzfehlers und Prävalenz der spezifischen Phänotypen ermittelten hierzu jedoch eine geringfügige, wenn gleich beachtenswerte temporäre Variation (4, 5). Die Studienergebnisse sind allerdings divergierend, nicht zuletzt auf Grund von erheblichen Unterschieden in Studiendesign, -lokalisierung, -kohorte und -phänotypenklassifikation. In Deutschland haben Lindinger et al. mit der PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) wichtige Erkenntnisse zur Prävalenz des angeborenen Herzfehlers generiert. Im Zeitraum 2006-2007 wurden alle Neugeborenen und Säuglinge mit der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen, es wurde eine Gesamtprävalenz des angeborenen Herzfehlers von 1,08% ermittelt (6). Laut den teilnehmenden Studieneinrichtungen (Kliniken mit Schwerpunkt für Kinderkardiologie, allgemeinpädiatrische Kliniken, niedergelassene Kinderarztpraxen) war die Prävalenz nach Schweregrad des angeborenen Herzfehlers wie folgt: 44,9% mit einem leichten angeborenen Herzfehler, 29,9% mit einem moderaten angeborenen Herzfehler und 25,2% mit einem schweren angeborenen Herzfehler. Der hohe Anteil leichter Herzfehler wurde auf ein hohes diagnostisches Niveau zurückgeführt.

In den letzten Jahren gab es nun zunehmend Entwicklungen, die als möglicher Einflussfaktor auf die Inzidenz des angeborenen Herzfehlers zu werten sind und vor allem den Bereich der Pränataldiagnostik betreffen. Die Pränataldiagnostik wird von einer steigenden Anzahl von Schwangeren in Anspruch genommen (7) und technisch kontinuierlich verbessert. So ermöglicht die fetale Echokardiographie, einen angeborenen Herzfehler bereits in einem frühen Stadium der Schwangerschaft festzustellen und den Schweregrad zu definieren (8). Dadurch können die Eltern intensiv und interdisziplinär über das Krankheitsbild, die Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Folgen beraten werden. Die Eltern sind dadurch mit der bewussten Entscheidung über den weiteren Fortgang der Schwangerschaft konfrontiert. Bei schweren angeborenen Herzfehlern bestehen außerdem bereits pränatal Therapieoptionen: mittels fetaler Ballonvalvuloplastie kann die Progression einer schweren Aortenklappenstenose zum Hypoplastischen Linksherzsyndrom verhindert oder zumindest vermindert werden (9). Im Falle eines restriktiven Vorhofseptums bei Hypoplastischem Linksherzsyndrom kann eine atriale Stent-Implantation erfolgen (10). Diese Therapiemöglichkeiten sind jedoch auf wenige Zentren weltweit konzentriert, die langfristigen Therapieerfolge werden aktuell in Multicenterstudien ausgewertet (10).

Hervorzuheben ist, dass in den letzten Jahren große Fortschritte in der medizinischen Versorgung von Kindern mit angeborenem Herzfehler erzielt wurden, bedingt durch eine verbesserte

Frühdiagnostik (11, 12) und vor allem durch therapeutische Fortschritte (13, 14). Dadurch haben sich die Überlebenschancen für Kinder mit angeborenem Herzfehler signifikant verbessert (15), mehr als 90% der Patienten erreichen inzwischen das Erwachsenenalter (16). Somit fokussiert sich die aktuelle Forschung immer mehr auf die Morbidität und Lebensqualität dieser Patienten (17, 18). Eine mögliche Spätfolge des angeborenen Herzfehlers und/oder dessen Therapie sind neurologische Defizite in Form von Entwicklungsverzögerungen in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik (19).

1.2 Entwicklungsverzögerungen als Spätfolge des angeborenen Herzfehlers und dessen Therapie

Die Entwicklung von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler war bereits Forschungsgegenstand zahlreicher Studien, in denen mehrfach Defizite in Kognition, Sprache und Motorik nachgewiesen wurden (19-23). Die hierfür zugrunde liegende Pathophysiologie und Psychopathologie ist bisher nicht hinreichend geklärt, wie Bea Latal, eine wissenschaftliche Koryphäe im Bereich der Entwicklungspädiatrie, zusammenfasst: „Wir wissen bisher wenig über die Einflussfaktoren, die bei dem einem Kind zu einer verzögerten Entwicklung und bei dem anderen Kind zu einer normalen Entwicklung führen, obwohl bei beiden Kindern die gleiche Diagnose und der gleiche Krankenhausverlauf vorliegt“ (24). Diese Aussage illustriert, dass die Erforschung der Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler äußerst komplex ist und dabei multiple prä-, peri- und postoperative Einflüsse und Prädiktoren beachtet werden müssen (Abbildung 2).

Grundsätzlich ist zu beobachten, dass Entwicklungsverzögerungen meist mit der Zeit abnehmen (13), jedoch auch noch Jahre nach der Herzoperation beobachtet werden und sich in Lern- und Verhaltensdefiziten manifestieren können (25, 26). Daraus lässt sich folgern, dass diese Defizite nicht grundsätzlich transient sind. Lern- und Verhaltensdefizite können folglich auch die schulische Entwicklung der Patienten beeinträchtigen mit konsekutiv niedrigerem Bildungsniveau (27). Einige Studien wiesen ein höheres Risiko für Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern (z.B. mit einer Transposition der großen Arterien oder Fallot'schen Tetralogie) als bei azyanotischen Herzfehlern nach (z.B. mit einem Ventrikelseptumdefekt) (21, 28-31), während andere Studien unter Einbeziehung von demographischen, prä- und perioperativen Variablen, diese signifikanten Unterschiede nicht bestätigen (32). Die widersprüchlichen Ergebnisse weisen auf ein komplexes Gefüge hinsichtlich der kindlichen Entwicklung hin, bestehend aus physiologischen Eigenschaften des Herzfehlers, neurologischen Spätfolgen, therapeutischen Notwendigkeiten und patientenbezogenen Faktoren (33). Die hierfür zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind ebenso komplex: bereits präoperativ können bestimmte Veränderungen des zentralen Nervensystems im Sinne einer unreiferen makro- und mikrostrukturellen Entwicklung des

Gehirns und verminderter Gehirnvolumina beobachtet werden (33). Es besteht eine zunehmende empirische Evidenz für diese zerebralen Vulnerabilitäten, zuletzt wurde sogar der Begriff der „Enzephalopathie des angeborenen Herzfehlers“ geprägt (34). Die Kausalitäten hierfür sind vielfältig, eine mögliche Erklärung für diese Veränderungen ist, in Abhängigkeit von dem zu Grunde liegenden Herzfehler, eine verminderte Oxygenierung und Perfusion (35). Zur Erfassung dieser Alterationen wurden bereits mehrere Studien mit zerebraler Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt (36). Es konnte nachgewiesen werden, dass hierbei vor allem die weiße Substanz betroffen ist und bei ca. 20-40% der Neugeborenen diese Defekte zu finden sind (37). Solche Defekte werden außerdem häufiger in unreifen zerebralen Makro- und Mikrostrukturen beobachtet (38, 39). Eine verzögerte Hirnentwicklung ab der ca. 30. Schwangerschaftswoche wurde bei Neugeborenen mit schwerem angeborenem Herzfehler beobachtet. Präoperative Infarkte werden deutlich seltener beobachtet (40) und sind meist klein und fokal. Es ist bemerkenswert, dass trotz des häufig dramatischen Verlaufes in der Neonatalperiode, vor allem wenn die Diagnose des angeborenen Herzfehler pränatal nicht gestellt wurde und die Patienten mit schwerster Hypoxie auffallen, zerebrale Defekte in der Bildgebung allenfalls geringgradig ausfallen. Eine mögliche Erklärung ist die Gegebenheit, dass diese Kinder pränatal durch konditionierende Mechanismen geschützt sind. Die Befürchtung, präoperative zerebrale Defekte würden während der Operation zunehmen oder aggravieren, konnte mittels MRT-Bildgebung nach der Herzoperation bisher nicht nachgewiesen werden (38). Postoperativ neu aufgetretene Defekte werden bei ca. 50% aller Neonaten nachgewiesen und betreffen wieder vorrangig die weiße Substanz (38). Hierbei sind vor allem schwere angeborene Herzfehler, insbesondere Herzfehler mit univentrikulärer Physiologie und Aortenbogenchirurgie, betroffen. Wichtig ist der Aspekt, dass prä- und postoperative Defekte einen deutlich geringeren prognostischen Einfluss auf die kindliche Entwicklung haben als die Gehirnunreife (38, 39). Obwohl die Schädelsonographie ein nützliches Instrument ist, um Hirnblutungen, großflächige zerebrale Infarkte oder Malformationen zu erfassen, ist die Anwendbarkeit bei Patienten mit angeborenem Herzfehler limitiert, um insbesondere Läsionen der weißen Substanz und kleinere Infarkte zu diagnostizieren. Die Datenlage zu publizierten Studien, insbesondere Langzeitstudien, die den Zusammenhang zwischen den beschriebenen Alterationen im MRT und dem mittel- und langfristigen Entwicklungsverlauf untersuchen, ist bisher äußerst spärlich.

Ein kleiner Teil der Entwicklungsverzögerungen wird auf perioperative Faktoren zurückgeführt wie Dauer des kardiopulmonalen Bypasses und des Krankenhausaufenthaltes sowie Auftreten von postoperativen Komplikationen (41). Weitere intraoperative Prädiktoren sind Aortenklemmzeit (42, 43), Einsatz von tiefer Hypothermie, Kreislaufstillstand (44-48) und Applikation von Blutprodukten (49). Als postoperative Prädiktoren werden Beatmungsdauer und laborchemische kardiale Marker

wie Laktat (50), Troponin (51), Kreatininkinase (52) und Kreatininkinase vom Myokardtyp (53) beschrieben. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist der Zeitpunkt der Herzoperation, neurologische Defizite werden häufiger nach Herzoperationen in der Neonatalperiode als im Säuglings- oder Kleinkindalter beobachtet (54).

Ein weiterer schwerwiegender postoperativer Prädiktor ist das Auftreten von Reanimationsereignissen mit hypoxischer Hirnschädigung als gravierendste Komplikation. Etwa 10-20% der initial erfolgreich reanimierten pädiatrischen Patienten versterben an neurologischen Komplikationen, soweit dies aus den bisher wenigen publizierten Daten entnommen werden kann (55). Neurologische Folgeschäden treten bei Überlebenden in Abhängigkeit von Ätiologie des Reanimationsereignisses und Reanimationsort, in ca. 10-50% der Fälle auf (56-58). Im Vergleich mit anderen pädiatrischen Subdisziplinen treten bei Patienten mit angeborenem Herzfehler Reanimationsereignisse direkt postoperativ, deutlich häufiger auf. Der Großteil der bisherigen Studien zu den neurologischen Folgeschäden nach Reanimation im Kindesalter ist limitiert durch den Faktor, dass der Entwicklungsstand nur zum oder kurz nach Entlassungszeitpunkt untersucht wurde (59, 60). Außerdem wurde in den meisten Studien nur die basale neurologische Morbidität untersucht, z.B. mittels des „Paediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC)“ (61), der ausschließlich die temporäre kognitive Beeinträchtigung und globale funktionale Einschränkung erfasst. Nur wenige Studien untersuchten die Entwicklung dieser Patienten langfristig und umfassend. In einer Studie von Hansen et al., die als eine der wenigen den Fokus auf das Entwicklungsergebnis von Kindern nach Herzoperation und Reanimation legte, wurden 29 Patienten im Alter von zwei Jahren nach Herzoperation und Reanimation in der Neonatalperiode untersucht (62). Die Ergebnisse wurden mit äquivalenten Patienten jedoch ohne Reanimation nach Herzoperation verglichen. Erstaunlicherweise konnten keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung dieser beider Kohorten nachgewiesen werden. Erklärungen für diese Beobachtung bleiben spekulativ und unterstreichen die Notwendigkeit für weiterführende Studien. Die Patienten dieser Studie wurden mit dem „Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition (BSID-II)“ untersucht, ein verbreitetes und anerkanntes Instrument in der Entwicklungsdiagnostik von Kindern. Die zuletzt erschienene dritte Version des Tests (BSID-III) wurde bisher noch nicht auf Anwendbarkeit zur Erfassung des Entwicklungsstandes bei unter Umständen neurologisch stark beeinträchtigten Kindern nach Reanimation untersucht.

Einen deutlich größeren Einfluss auf Alterationen der kindlichen Entwicklung (Studien bezifferten diesen mit ca. 30%) haben patientenbezogene Faktoren wie Geschlecht, vermindertes Geburtsgewicht, genetische und phänotypische Veränderungen, Bildungsstatus der Mutter und Migrationshintergrund (20, 63).

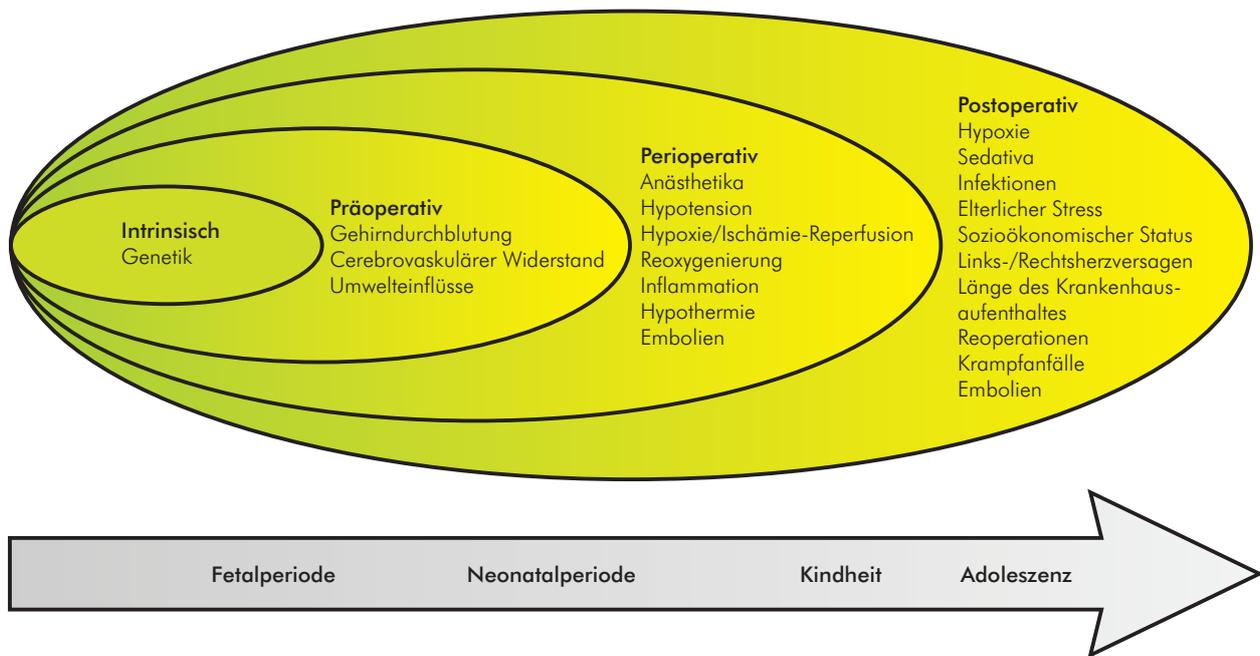


Abbildung 2: Risikofaktoren und Prädiktoren im Kontext der Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler in den verschiedenen Stadien der Gehirnentwicklung. Adaptiert von Morton et al. (36) mit Genehmigung durch den Verleger. Copyright © 2015, Elsevier.

Ein weiteres bisher nicht hinlänglich untersuchtes Forschungsfeld ist die Bedeutung der Umfeldfaktoren in Bezug auf die kindliche Entwicklung, beispielsweise der Beziehung zwischen primärer Bezugsperson und Kind. Dieses Konzept der „sensitiven Responsivität“ nach Ainsworth ist als Prädiktor für die kognitive Entwicklung von gesunden Kindern bereits validiert und eine zunehmende Anzahl von Studien weist darauf hin, dass dieses Konzept auch auf medizinische gefährdete Kinder oder Kinder mit einer (chronischen) Erkrankung übertragbar ist (64). Eine dieser Studien zeigte schlechtere kognitive Resultate von Frühgeborenen, die nur eine geringe parentale Fürsorge und Förderung erfuhren, im Vergleich zu Reifgeborenen. Jedoch konnte bei einem hohem Maß an elterlicher Zuwendung diese Differenz kompensiert werden (65). Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme eines Diathese-Stress-Modells (66). Konkret bedeutet dies, dass also eine Vulnerabilität bzw. Disposition für Entwicklungsverzögerungen besteht, die sich unter spezifischen Stressoren manifestieren oder aggravieren. Den Einfluss der elterlichen Fürsorge auf die kindliche kognitive Entwicklung zu quantifizieren, wird dadurch erschwert, dass nicht alle Kinder in gleichem Maße durch ihr Umfeld beeinflusst werden. Nach der „individuellen Empfindlichkeits-Hypothese“ besteht eine Abhängigkeit der Empfänglichkeit für die elterliche Erziehung vom kindlichen Temperament und anderen individuellen Charakteristiken. Diese Empfänglichkeit kann von Vorteil (im Falle einer positiven Umgebung) und Nachteil (im Falle einer negativen Umgebung) sein (67). Diese Hypothese wurde durch Resultate der zitierten Studie zur Entwicklung von Frühgeborenen gestärkt: Säuglinge mit einem ausgeprägt reaktivem Temperament hatten bei geringer maternaler Förderung eine schlechtere kognitive Entwicklung, jedoch bei ausgeprägter

maternalen Förderung eine bessere kognitive Entwicklung. Bei Frühgeborenem mit durchschnittlich reaktivem Temperament konnte dieser Zusammenhang von Förderung und Kognition nicht belegt werden. Da der „neurologische Fingerabdruck“ von Frühgeborenen, das heißt insbesondere Entwicklung des Gehirns bzw. Gehirnreife und etwaige Defekte der weißen Substanz (68), ähnlich dem von Patienten mit angeborenem Herzfehler ist, könnte diese Entwicklungshypothese auch auf Patienten mit angeborenem Herzfehler übertragen werden. Bisher gibt es keine publizierten Studien, die die Bedeutung des Temperamentes bzw. dessen Auswirkung auf die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler untersucht haben. Eine Studie, die sich auf das Temperament von Kindern mit angeborenem Herzfehler fokussierte, belegte bei Kindern mit univentrikulärem Herzen ein deutlich schwierigeres Temperament im Alter von drei Monaten als bei Kindern mit biventrikulärem Vitium oder gesunden Kindern. Kinder mit biventrikulärer Physiologie wiesen ein ähnliches Temperament wie gesunde Kinder auf, Unterschiede innerhalb der Gruppe der biventrikulären Vitien (Transposition der großen Arterien, Fallot'sche Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt) wurden jedoch nicht untersucht (69).

Ein Großteil der bisherigen Studien zur Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler waren Querschnittsstudien, Longitudinalstudien zur kindlichen Entwicklung sind rar. Aufzuführen ist hier die Studie von Mussato et al., in der 99 Kinder mit unterschiedlichen Herzfehlern (34 Herzfehler mit univentrikulärer Physiologie, 65 mit biventrikulärer Physiologie, 19 Teilnehmer hatten zudem ein genetisches Syndrom) in den ersten drei Lebensjahren alle sechs Monate eine Entwicklungsdiagnostik mit dem „Bayley Scales of Infant Development 3rd Edition“ erhielten (70). Bei Teilnehmern ohne genetisches Syndrom konnten durch eine gemischte Modell-Analyse keine signifikanten Veränderungen im Entwicklungstempo zwischen den einzelnen Messzeitpunkten in der kognitiven und sprachlichen Entwicklung nachgewiesen werden. Vielmehr wurde ein konstantes Entwicklungstempo nachgewiesen, das mit dem Entwicklungstempo von gesunden Kindern vergleichbar ist, obwohl ein Großteil der Studienteilnehmer bei der Bayley-Testung nur durchschnittliche bis unterdurchschnittliche Ergebnisse erzielte. Eine weitere wichtige Beobachtung der Studie von Mussato et al. war, dass sich die motorische Entwicklung im Laufe der Zeit signifikant verbesserte. Dies lässt darauf schließen, dass Defizite zu einem gewissen Maß durch die weitere Entwicklung des Gehirns kompensiert werden können. Kinder mit einem genetischen Syndrom erzielten im Verlauf hingegen deutlich schlechtere kognitive Ergebnisse als Ausdruck einer möglichen Entwicklungsverzögerung. Die Studie von Mussato et al. erbrachte wichtige Erkenntnisse zur Dynamik der frühkindlichen Entwicklung von Patienten mit angeborenem Herzfehler. Weitergehende Forschung ist jedoch unentbehrlich, um die komplexen Entwicklungsverläufe unter Einbeziehung der multiplen möglichen Prädiktoren und Einflussfaktoren zu verstehen. Longitudinalstudien können hier ein adäquates und gewinnbringendes Studiendesign sein, um die

kindliche Entwicklung über einen längeren Zeitraum zu untersuchen, da hierbei sowohl das individuelle funktionelle Ausgangsniveau, die intraindividuelle Entwicklung bzw. deren Fortschritt und das Zusammenspiel von Risikofaktoren und protektiven Faktoren berücksichtigt werden kann (71).

1.3 Bildungsweg und -niveau von Patienten mit angeborenem Herzfehler

Neurologische Defizite bzw. Entwicklungsverzögerungen als Spätfolge des angeborenen Herzfehlers und dessen Therapie können weitreichende Folgen für Patienten und deren Familie haben. Diese Defizite können sich auch auf Bereiche der Gedächtnis- und Exekutivfunktion, des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens, der Aufmerksamkeit und sozialen Kompetenz auswirken. Dadurch können die Entwicklungschancen von Patienten mit angeborenem Herzfehler bezüglich Bildungsweg und -abschluss beeinträchtigt werden (72). Lebensqualität bedeutet für viele Menschen, auch für Patienten mit angeborenem Herzfehler und deren Familien, eine erfolgreiche schulische Laufbahn und Verwirklichung im Arbeitsleben (73, 74). Zum Bildungsstatus von Patienten mit angeborenem Herzfehler im primären (Grundschulbildung), sekundären (weiterführende Schulbildung) und tertiären Bildungssektor (berufliche Bildung) gibt es bisher jedoch nur wenige Daten, die außerdem eine große Varianz an Ergebnissen aufzeigen, die auf deutlich differierende Studienkonzeptionen, -lokalisationen und -kohorten zurückzuführen sind. Prinzipiell lässt sich festhalten, dass das Vorliegen eines genetischen Syndroms und der Schweregrad des angeborenen Herzfehlers ein signifikanter Einflussfaktor zu sein scheint (75). In einer amerikanischen Studie zum Bildungsniveau von Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler, die grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen haben, zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten Aufmerksamkeitsdefizite und Hyperaktivität (27). In den Fachbewertungen durch Lehrer schnitt die Hälfte der Teilnehmer jedoch innerhalb bzw. teilweise oberhalb des Durchschnitts ab. Schäfer et al. wiesen bei Schweizer Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler ein zur Allgemeinbevölkerung ähnliches Bildungsniveau nach (76). Zwei finnische Studien bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler belegen dieses Resultat (77, 78). In Deutschland gibt es bisher nur wenige Studien mit repräsentativen Studienkohorten zum Bildungsniveau von Patienten mit angeborenem Herzfehler. Valide Kenntnisse zur schulischen Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler wären für Eltern jedoch sehr wertvoll, um mögliche Ängste vor einer schulischen Beeinträchtigung ihrer Kinder zu minimieren. Zudem könnten bisher bestehende Nachbehandlungskonzepte optimiert werden: Kinder mit einem spezifischen angeborenem Herzfehler, der mit einem höherem Risiko für Entwicklungsverzögerungen einhergeht, könnten frühzeitig Fördermaßnahmen erhalten bzw. in entsprechenden sozialpädiatrischen Zentren betreut werden.

1.4 Forschung zur Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler: die LEADER-Studie

Um die oben genannten Forschungslücken zu schließen und die frühe Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler langfristig zu untersuchen, wurde ein interdisziplinäres Forschungsteam bestehend aus Kinderkardiologen, Psychologen und einer Studienkoordinatorin am Deutschen Herzzentrum Berlin, Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie gegründet. Das Forschungsteam etablierte die LEADER-Studie (LEADER = Long-term **EA**rly **DE**velopment **R**esearch) (79) mit folgenden Studienarmen: in der LEADER-CHD (Congenital Heart Disease) Studie werden aktuell Kinder mit einem zyanotischen Herzfehler (Transposition der großen Arterien, Fallot'sche Tetralogie) und azyanotischen Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt) nach vorangegangener Herzoperation vor dem 10. Lebensmonat untersucht. In einer retrospektiven Pilotstudie wurden 11 Kinder mit angeborenem Herzfehler und kardiopulmonaler Reanimation untersucht (LEADER-REA). Die retrospektive Pilotstudie diente als Vorbereitung zur Etablierung der LEADER-CPR Studie (CPR = Cardiopulmonal Reanimation), in der Kinder mit angeborenem Herzfehler und kardiopulmonaler Reanimation mit speziellem Fokus auf Biomarker untersucht werden. Bei erwachsenen Patienten sind Serum-Biomarker zur Prognose des neurologischen Status nach kardiopulmonaler Reanimation bereits etabliert (80, 81). Dies sind insbesondere die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Protein S100b, welche einhergehend mit einer neurologischen Schädigung erhöhte Werte im Serum aufweisen. Es gibt weitere weniger gut validierte Biomarker, die jedoch ebenfalls mit einer neurologischen Schädigung korrelieren und damit Potential zur Abschätzung des neurologischen Status nach Reanimation haben: GFAP (glial fibrillary acidic protein), NF-L (neurofilament, light chain) und UCH-L1 (Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1). Diese Biomarker sollen deshalb zusätzlich in dieser Studie analysiert werden. Alle Studien wurden durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum begutachtet und genehmigt (Ethikvotum Nr. EA2/118/12, EA2/134/16, und EA2/122/16). Die beiden prospektiven Studien (LEADER-CHD und LEADER-CPR) wurden zudem beim Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS-ID: DRKS00013639 und DRKS00011006).

LEADER-Studie

Long Term EARly DEvelopment Research

LEADER-REA: Retrospektive Pilotstudie bei Kindern nach Reanimation

N = 11 (Datenakquise abgeschlossen)

T0 (Alter 12 oder 24 Monate)

- BSID-III
- Fragebögen
- Medizinische Variablen

LEADER-CPR: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern nach Reanimation

N = 80 (Datenakquise fortlaufend)

T0 (Reanimationsereignis)

- Biomarker: NSE, S100b, GFAP, NF-L, UCH-L1
- PCPC
- PSOM-SNE
- Medizinische Variablen

T1 (6 Monate nach Reanimation)

- BSID-III, WPPSI-III oder WISC-IV
- PSOM SNE
- Fragebögen*

T2 (12 Monate nach Reanimation)

- BSID-III, WPPSI-III oder WISC-IV
- PSOM SNE
- Fragebögen*

T3 (24 Monate nach Reanimation)

- BSID-III, WPPSI-III oder WISC-IV
- PSOM SNE
- Fragebögen*

T4 (36 Monate nach Reanimation)

- BSID-III, WPPSI-III oder WISC-IV
- PSOM SNE
- Fragebögen*

LEADER-CHD: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern mit VSD, TGA oder TOF

N = 180 (Datenakquise fortlaufend)

T0 (postoperativ)

- Medizinische Variablen

T1 (Alter 12 Monate)

- BSID-III
- Fragebögen[†]
- Videoobservation

T2 (Alter 24 Monate)

- BSID-III
- Fragebögen*

T3 (Alter 36 Monate)

- BSID-III
- Fragebögen*

Abbildung 3: Synopsis der LEADER-Studien

*Demographische Daten, Versorgungssituation, Vorsorgeuntersuchungen.

†Demographische Daten, Versorgungssituation, Vorsorgeuntersuchungen, kindliches Temperament.

Abkürzungen

BSID-III = Bayley Scales of Infant Development 3rd Edition; GFAP = glial fibrillary acidic protein, NSE = neuron-specific enolase, NF-L = Neurofilament light polypeptide, PCPC = Pediatric cerebral performance category; PSOM-SNE = Pediatric Stroke Outcome Measure Short Neuro Exam; TGA = Transposition der großen Arterien; TOF = Fallot'sche Tetralogie; VSD = Ventrikelseptumdefekt; WPPSI-III = Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3d Edition; WISC-IV = Wechsler Intelligence Scale for Children.

1.4.1 Studiendesign der LEADER-Studienarme

LEADER-CHD Studie

Im Alter von 12, 24 und 36 Monaten wird die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung mit dem „Bayley Scales of Infant Development Third Edition“ (BSID-III) getestet. Um die Ätiologie von Entwicklungsverzögerungen sowie mögliche Risikofaktoren und protektive Faktoren besser zu verstehen, werden außerdem folgende Prädiktoren analysiert: medizinische, demographische und patientenbezogene Daten. Außerdem wird die Beziehung zwischen Kind und primärer Versorgungsperson (meist ist dies die Mutter) hinsichtlich der Qualität untersucht, dabei wird das Temperament des Kindes als moderierende Variable berücksichtigt. Es handelt sich hierbei um eine monozentrische prospektive Kohorten-Studie mit drei Gruppen (Patienten mit Transposition der großen Arterien, Fallot'scher Tetralogie und Ventrikelseptumdefekt). Der primäre Endpunkt, also die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung gemessen anhand der BSID-III Skala wird im Alter von 12, 24 und 36 Monaten erhoben. Der sekundäre Endpunkt Mortalität wird anhand der Patientenakten und das Temperament des Kindes anhand des IBQ-R-SV (Infant Behaviour Questionnaire-Revised, Short Version) im Alter von 12 Monaten erhoben.

Studienpopulation und Studienablauf

Die Studienkohorte umfasst Kinder mit Herzoperation vor dem 10. Lebensmonat bei Vorliegen einer Fallot'schen Tetralogie, Transposition der großen Arterien oder eines Ventrikelseptumdefektes. Zudem ist ein obligatorisches Inklusionskriterium, das mindestens ein Elternteil Deutsch als Muttersprache aufweist. Kinder mit folgenden Kriterien werden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: Vorliegen eines genetischen Syndroms (außer Mikrodeletionssyndrom 22Q11) oder von phänotypische Auffälligkeiten, die die motorische/kognitive Entwicklung beeinflussen (z.B. Trisomie 21); Geburtsgewicht unter 2,5 kg oder Gestationsalter unter 37 Wochen; bekannter Drogen-/Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit in der Vergangenheit der Mutter sowie stattgefundener Reanimation mit Reanimationsdauer ≥ 5 min.

Sofern nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine Teilnahme in Frage kommt, werden die Eltern von potentiellen Studienteilnehmern durch den Studienarzt während des stationären Aufenthaltes aufgesucht und über die Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt. Falls die Eltern sich für eine Teilnahme entschließen, wird eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt. Die Eltern werden dann nach der Entlassung im weiteren Verlauf telefonisch durch eine Studienassistentin kontaktiert, um einen ersten Testtermin zu vereinbaren. Bei Studienbeginn werden folgende präoperative Variablen dokumentiert: Geschlecht, Geburtsgewicht und -länge, Gestationsalter, APGAR Score (0, 5, 10 min), Komorbiditäten und Diagnosezeitpunkt des

Herzfehlers. Zudem werden folgende perioperative Variablen erfasst: Alter zum Zeitpunkt der Herzoperation, Operationsdauer, Perfusionszeit, Aortenklammzeit, Fremdblutgabe, Hypothermie, kardiale Enzyme (Laktat, Troponin, CK, CK-MB) sowie verwendete Analgetika und Sedativa. Zum postoperativen Verlauf werden folgende Parameter erhoben (davon sind einige fakultativ): Reoperationen, sekundärer Thoraxverschluss, Beatmungsdauer, Zeitpunkt der Extubation, Reintubation nach Herzoperation, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und neurologische Komplikationen (z.B. zerebrale Ischämien).

Messzeitpunkte

Während des Krankenhausaufenthaltes der Korrektur-Operation (Zeitpunkt T0) werden die medizinischen Variablen anhand der Patientenakten registriert. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt der kindlichen Entwicklung (im Alter von 12 Monaten; Zeitpunkt T1) werden demographische Variablen und Daten zum kindlichen Temperament durch Fragebögen an die Eltern erhoben. Nach der Entwicklungsdiagnostik erfolgt zudem eine Videoobservation. Die weiteren Entwicklungsuntersuchungen erfolgen im Alter von 24 und 36 Monaten (T2 und T3). Bei jeder Entwicklungstestung werden zudem Informationen zum Kind (Untersuchungsergebnisse des niedergelassenen Pädiaters, Rehabilitationsmaßnahmen, frühe Unterstützungstherapien) erfragt (sh. auch Abbildung 3)

Messung des primären Endpunktes

Die Untersuchung der kognitiven, sprachlichen und motorischen Entwicklung erfolgt mit dem BSID-III im Alter von 12, 24 und 36 Monaten (82). Der BSID-III ist ein international renommierter Entwicklungstest und wurde durch eine große Normierungsstichprobe validiert (1009 Kinder im Alter von 16 Tagen bis 42 Monaten und 15 Tagen). Das Testkonstrukt sieht vor, dass das Kind spielerisch verschiedene Aufgaben mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad bewältigt. Der BSID-III besteht aus fünf Subskalen: Fein- und Grobmotorik, rezeptive und expressive Sprache sowie Kognition. Der Startpunkt der Messung ist altersabhängig: die Anzahl der Aufgaben und das Testende hängen von der ab. Der Test dauert ungefähr 60 bis 90 Minuten, je nach Anzahl der zu bewältigenden Aufgaben und dem Testende, was von der individuellen Leistung des Kindes abhängt.

Messung der sekundären Endpunkte

Die sekundären Endpunkte sind definiert als Versterben eines Studienteilnehmers, dem kindlichen Temperament und der Videoobservation. Die Diagnostik zum kindlichem Temperament erfolgt im Alter von 12 Monaten mit dem „IBQ-R-SV“ (Infant Behaviour Questionnaire-Revised, Short Version). Dieser Test besteht aus 91 Punkten mit fundierten psychometrischen Elementen (83).

Nach der ersten Entwicklungstestung (T1) erfolgt eine Videoobservation von Testpatient und seiner primären Bezugsperson. Hierbei wird für ca. 20 min. das „freie Spielen“ (es erfolgen keine Instruktionen) gefilmt. Die aufgezeichnete Interaktion wird an Hand der „Emotional Availability Scales“ bewertet, die die Qualität der Interaktion auf verschiedenen Ebenen untersucht (84).

LEADER-REA Studie

Diese retrospektive Pilotstudie diente als Vorbereitung zur Etablierung der LEADER-CPR Studie mit dem primären Ziel, die Anwendbarkeit des BSID-III Tests zur Erfassung der kognitiven, motorischen und sprachlichen Entwicklung bei Kindern nach Reanimation zu untersuchen, die unter Umständen schwere Entwicklungsverzögerungen aufweisen. Sekundäres Studienziel war die Erhebung von explorativen Daten zum mittelfristigen Entwicklungsverlauf bei Kindern nach Reanimation.

Studienpopulation und Studienablauf

Die Studienkohorte schließt Patienten mit Herz-/Kreislaufkrankungen ein, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 in unserer Klinik nach Herzstillstand (innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses) mindestens fünf Minuten reanimiert wurden und bei Studieneinschluss <24 Monate alt waren. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (äquivalent zu LEADER-CHD Studienarm außer dem Aspekt Reanimation) wurde die klinikinterne Datenbank nach möglichen Studienpatienten überprüft. Die Eltern von möglichen Studienpatienten wurden telefonisch durch unsere Studienkoordinatorin kontaktiert und bei Interesse für die Studie eingeschlossen. Die Untersuchung des Entwicklungsstandes wurde mit dem BSID-III-Test zu einem Messzeitpunkt durchgeführt: im Alter von 12 Monaten, wenn die Studienteilnehmer zum Einschlusszeitpunkt <12 Monate alt waren oder im Altern von 24 Monaten, wenn die Studienteilnehmer zum Einschlusszeitpunkt ≥ 12 Monate alt waren (siehe auch Abbildung 3).

LEADER-CPR Studie

Ziel dieser prospektiven Studie ist es, die sprachliche, motorische und kognitive Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler und kardiopulmonaler Reanimation mit speziellem Fokus auf Biomarker zu untersuchen. Es soll geprüft werden, ob die Biomarker NSE, S100b, GFAP, NF-L und UCH-L1 einen Vorhersagewert auf die Entwicklung dieser Patienten haben und welche weiteren möglichen Schutz- bzw. Risikofaktoren für die kindliche Entwicklung bestehen. Außerdem sollen durch das longitudinale Design mögliche Entwicklungsdynamiken detektiert werden.

Studienpopulation und Studienablauf

Inkludiert werden Kinder mit Herzerkrankungen im Alter zwischen 0 und 16 Jahren, die einen akuten Herz-Kreislauf-Stillstand mit konsekutiver kardiopulmonaler Reanimation überlebt haben. Die Studie umfasst folgende Messzeitpunkte: T0 (zum stationären Aufenthalt bei Reanimationsereignis), T1 (6 Monate nach Reanimation), T2 (12 Monate nach Reanimation), T3 (24 Monate nach Reanimation) und T4 (36 Monate nach Reanimation). Die Biomarker für eine zerebrale Schädigung (NSE, S100b, GFAP, NF-L und UCH-L1) werden während des stationären Aufenthaltes bei Reanimationsereignis (T0) zu definierten Zeitpunkten erhoben: 24h, 48h und 72h nach Reanimationsereignis. Für diese Analyse werden jeweils zusätzlich ca. 1000µL Vollblut während einer Routineblutabnahme entnommen und umgehend zentrifugiert, aliquotiert und dann bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C gelagert. Für die Analyse von NSE und S100b sind automatisierte Messmethoden etabliert. Die Parameter GFAP, NF-L und UCH-L1 werden bisher nicht mittels automatisierter Messung im klinischen Routinelabor untersucht, deshalb erfolgt die Analyse in unserem Grundlagenforschungslabor mittels kommerziell erhältlicher ELISA-kits. Um eine ausreichende Validität zu gewährleisten, wird eine zweimalige Bestimmung der Laborwerte aus den gefrorenen Blutproben durchgeführt. Außerdem werden zum Zeitpunkt T0 medizinische Variablen und demographische Daten erfasst. Letztere werden durch einen Fragebogen an die Eltern erhoben. Zum Entlassungszeitpunkt wird zudem der neurologische Status mittels des Pediatric Cerebral Performance Category Scale (PCPC) sowie des Pediatric Stroke Outcome Measure Short Neuro Exam (PSOM SNE) untersucht. Der Entwicklungsstand wird zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4 untersucht mit einem dem Kind altersentsprechenden Testverfahren (siehe auch Abbildung 3):

- der „BSID III Test“ bei Kindern im Alter von 0-3,5 Jahren
- der „Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence 3d Edition“ (WPPSI-IV) bei Kindern im Alter von 3,5-7 Jahren (85)
- der „Wechsler Intelligence Scale for Children - 4th Edition“ (WISC-V) bei Kindern im Alter von 7-16 Jahren (86)

Der „Wechsler Scales of Intelligence“ wird in der Intelligenzdiagnostik angewandt, während des Testablaufes muss das Kind verschiedene Aufgaben mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad absolvieren. Der Test besteht aus 15 verschiedenen Untertests (10 primäre Untertests, 5 sekundäre Untertests), die wiederum zu fünf primären Testbereichen (Sprachverständnis, logisches Denken, visuell-räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit), drei bis fünf sekundären Testbereichen (abhängig vom Alter des Kindes, z.B. Wortschatz) zusammengefasst werden können) sowie einem Gesamtergebnis zusammengefasst werden können.

LEADER-Studie (Long Term EARly DEvelopment Research) - Studienhypothesen

LEADER-CPR: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern nach Reanimation

- Kinder mit Herzerkrankung nach Reanimationsereignis haben zu allen Messzeitpunkten Entwicklungsdefizite in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik.
- Die untersuchten Biomarker sind Prädiktoren des neurologischen Status bei Entlassung sowie der kognitiven, sprachlichen oder motorischen Entwicklung nach Reanimationsereignis
- Reanimationsdauer, Art der Herzerkrankung und postoperativer Verlauf sind Prädiktoren der kognitiven, sprachlichen oder motorischen Entwicklung

LEADER-CHD: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern mit VSD, TGA oder TOF

- Kinder mit AHF haben zu allen drei Messzeitpunkten Entwicklungsdefizite in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik.
- Die Art des Herzfehlers (zyanotisch vs azyanotisch) und der postoperative Verlauf sind Prädiktoren und Einflussfaktoren der kognitiven, sprachlichen oder motorischen Entwicklung zu den drei Messzeitpunkten und darüber hinaus.
- Entwicklungsdefizite verringern sich im Laufe der Zeit aufgrund der neurologischen Plastizität des zentralen Nervensystems.
- Die Qualität der Eltern-Kind Beziehung (unter anderem charakterisiert durch eine hohe Sensitivität und Responsivität) sagt eine günstige Entwicklung in den ersten drei Jahren vorher, wobei das Temperament des Kindes einen moderierenden Effekt hat.

LEADER-REA: Retrospektive Pilotstudie bei Kindern nach Reanimation

- Der BSID-III ist ein geeignetes Instrument, um bei Kindern mit Herzerkrankung nach Reanimationsereignis die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung zu untersuchen.
- Kinder mit Herzerkrankung nach Reanimationsereignis haben zu allen Messzeitpunkten Entwicklungsdefizite in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik.

Abbildung 4: Studienhypothesen der LEADER-Studien. Abkürzungen: BSID-III = Bayley Scales of Infant Development 3rd Edition; TGA = Transposition der großen Arterien; TOF = Fallot'sche Tetralogie; VSD = Ventrikelseptumdefekt. Studienhypothesen zitiert nach Studiendokument im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS-ID: DRKS00013639: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00013639 access date 050619 und DRKS00011006: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00011006 access date 050619).

1.4.2 Fragestellung und Ziel der LEADER-Studienarme

Resultierend aus den dargestellten Forschungslücken ergeben sich folgende Fragestellungen und Ziele für die LEADER-Studienarme:

LEADER-CPR: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern nach Reanimation

- Wie ist der Verlauf von möglichen Entwicklungsdefiziten der Bereiche Kognition, Sprache und Motorik nach Reanimationsereignissen über einen Zeitraum von 3 Jahren?
- Welche Faktoren begünstigen diese Entwicklung und welche Risikofaktoren gibt es?
- Welchen prädiktiven Wert haben die Biomarker NSE, S100b, GFAP, NF-L und UCH-L1 für die kindliche Entwicklung?
 - Vergleich der kognitiven, motorischen und sprachlichen Entwicklung von Kindern nach Reanimation 6, 12, 24 und 36 Monate nach Reanimationsereignis.
 - Untersuchung von medizinischen Variablen und nicht-modifizierbaren (bspw. Bildungsgrad der Eltern) Umgebungsfaktoren als Prädiktoren der Entwicklung nach Reanimation in den ersten Lebensjahren.
 - Untersuchung der Biomarker für zerebrale Schädigung NSE, S100b, GFAP, NF-L1 und UCH-L1 als Prädiktoren für die Entwicklung in den ersten 3 Lebensjahren.

LEADER-CHD: Prospektive Longitudinalstudie bei Kindern mit VSD, TGA oder TOF

- Wie häufig weisen Kinder mit azyanotischen und zyanotischen angeborenem Herzfehler Entwicklungsverzögerungen im Alter von 12, 24 und 36 Monaten auf, wie stark sind diese ausgeprägt und wie ist deren Verlauf über die verschiedenen Messzeitpunkte hinweg?
- Welche Variablen (medizinisch, demographisch) haben Einfluss auf die kindliche Entwicklung und welche nicht-modifizierbaren (bspw. Bildungsgrad der Eltern) und modifizierbaren (Eltern-Kind Interaktion) Umgebungsfaktoren können als Prädiktoren der kindlichen Entwicklung definiert werden?
 - Vergleich der kognitiven, motorischen und sprachlichen Entwicklung von Kindern mit einem azyanotischen Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt) und zyanotischen Herzfehler (Transposition der großen Arterien und Fallot'sche Tetralogie) in den ersten 3 Lebensjahren im Alter von 12, 24 und 36 Monaten.
 - Untersuchung von medizinischen Variablen, nicht-modifizierbaren (bspw. Bildungsgrad der Eltern) und modifizierbaren (Eltern-Kind Interaktion) Umgebungsfaktoren als Prädiktoren der Entwicklung in den ersten Lebensjahren.

LEADER-REA: Retrospektive Pilotstudie bei Kindern nach Reanimation

- Ist der BSID-III ein geeignetes Instrument, um bei Kindern nach Reanimationsereignis die kognitive, sprachliche und motorische Entwicklung zu untersuchen?
- Kinder mit Herzerkrankung nach Reanimationsereignis haben zu allen Messzeitpunkten Entwicklungsdefizite in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik.
 - Evaluierung des BSID-III als diagnostisches Instrument in der Entwicklungsuntersuchung bei Kindern nach Reanimationsereignis.
 - Erhebung von explorativen Daten zum mittelfristigen Entwicklungsverlauf bei Kindern nach Reanimation.

2. Eigene Arbeiten

2.1 Prävalenz Angeborener Herzfehler in Deutschland: Umfrageergebnisse des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler in Deutschland

Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017 Dec;12(6):787-793. doi: 10.1111/chd.12515. Epub 2017 Jul 18.

Der angeborene Herzfehler ist mit einer Prävalenz von ca. 1% die häufigste angeborene Malformation und hat damit einen erheblichen Einfluss auf die kindliche Morbidität und Mortalität. In Gesamtprävalenz des angeborenen Herzfehlers und Prävalenz der spezifischen Phänotypen wurde durch mehrere Studien zuletzt jedoch eine temporäre Veränderung nachgewiesen. Diese Beobachtung ist multifaktoriell bedingt und nicht zuletzt auf technische Fortschritte in der Pränataldiagnostik und Verbesserungen in der Therapie der insbesondere schweren angeborenen Herzfehler bedingt. Mit der fetalen Echokardiographie kann ein angeborener Herzfehler bereits in einem frühen Stadium der Schwangerschaft festgestellt werden. Dadurch können werdende Eltern intensiv und interdisziplinär über das Krankheitsbild, die Therapieoptionen einschließlich der zu erwartenden Folgen beraten werden.

In Deutschland werden medizinische Daten von Patienten mit angeborenem Herzfehler im Nationalen Register für Angeborene Herzfehler (NRAHF) gespeichert. Das NRAHF ist mit über 50.000 Mitgliedern europaweit das größte Register für Patienten mit angeborenem Herzfehler und verfügt hierdurch über eine beachtliche Kohorte für repräsentative Studien. In Kooperation mit dem NRAHF wurde deshalb eine retrospektive Registerstudie durchgeführt, um Variationen in der Prävalenz von angeborenen Herzfehlern in Deutschland zu erfassen. Hierfür wurden Daten von 15.703 Patienten mit einem angeborenem Herzfehler (davon waren 47,1% weiblich) analysiert, die zwischen 1996 und 2015 geboren wurden. Folgende Phänotypen wurden als die vier häufigsten identifiziert: Ventrikelseptumdefekt (19,2%), Vorhofseptumdefekt (13,0%), Fallot'sche Tetralogie (9,3%) und univentrikuläre Vitien (9,4%). Die Prävalenz der spezifischen Phänotypen veränderte sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes signifikant ($p < .001$). Von 1996 bis 2007 nahm die Anzahl der leichten angeborenen Herzfehler zu, während seit 2008/2009 schwere angeborene Herzfehler gehäuft auftraten.

Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss unter Beachtung von generellen Spezifitäten von Prävalenzstudien (Studiendesign, -lokalisierung, Klassifikation der untersuchten Krankheitshäufigkeit) und insbesondere der Charakteristika der vorliegenden Registerstudie durch das NRAHF erfolgen. Auf Grund der Konzeption des NRAHF werden nur klinisch apparente Herzfehler mit Notwendigkeit einer Behandlung beim niedergelassenen Kinderkardiologen oder in

einer spezialisierten Klinik eingeschlossen. Leichte angeborene Herzfehler, die innerhalb der ersten Lebensjahre oftmals klinisch asymptomatisch sind und eine hohe Spontanverschlussrate zeigen (wie z.B. der Ventrikelseptumdefekt), werden deshalb seltener erfasst als in großen Neugeborenen-Screening Studien zur Prävalenz von angeborenen Herzfehlern. Patienten mit schwerem angeborenen Herzfehler bedürfen meist einer intensiven und fortlaufenden Behandlung und haben oftmals ein gesteigertes Interesse, sich in Patientenorganisationen zu vernetzen. Diese Konstellation kann folglich zu einer höheren Prävalenzrate von univentrikulären Vitien in der vorliegenden Studie führen. Die Aussage der vorliegenden Ergebnisse ist deshalb vielmehr die damit assoziierten weitreichenden Konsequenzen für unser Gesundheitssystem: ein wachsender Bedarf für eine erste intensivmedizinische Krankenhausversorgung, Anschlussheilbehandlung und langfristige spezialisierte kinder-kardiologische Nachsorge. Konsekutiv wird diese Patientengruppe einen steigenden ökonomischen Einfluss auf unser Gesundheitssystem haben.

Congenit Heart Dis. 2017 Dec;12(6):787-793.
<https://doi.org/10.1111/chd.12515>

Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany.

Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL.

In der vorliegenden Arbeit

2.1 Prävalenz Angeborener Herzfehler in Deutschland: Umfrageergebnisse des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler in Deutschland

Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis.* 2017 Dec;12(6):787-793. doi: 10.1111/chd.12515. Epub 2017 Jul 18.

konnte der Ventrikelseptumdefekt als häufigster azyanotischer und die Fallot'sche Tetralogie als häufigster zyanotischer Herzfehler identifiziert werden. Durch diese Registerstudie konnte somit die Notwendigkeit bestätigt werden, insbesondere diese beiden Phänotypen in einer Studie zu Morbidität und Spätfolgen des angeborenen Herzfehlers zu inkludieren. Folglich wären Forschungsergebnisse zur Entwicklung von Kognition, Sprache und Motorik bei Patienten mit Ventrikelseptumdefekt und Fallot'sche Tetralogie für eine beträchtliche Patientenkohorte relevant. Unter Berücksichtigung dieser Studienergebnisse wurden deshalb unter anderem Patienten dieser beiden Phänotypen in die LEADER-Studie, eine prospektive Longitudinalstudie zur Entwicklung von Kognition, Sprache und Motorik, inkludiert.

2.2 Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): Studienprotokoll einer prospektiven Kohortenstudie zur Entwicklung von Kindern mit Angeborenem Herzfehler

Ferentzi H*, Pfitzer C*, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL. Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e018966. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018966.

* geteilte Erstautorenschaft

Im Sinne der guten Wissenschaftlichen Praxis wurde das Studienprotokoll der LEADER-Studie nicht nur beim Deutschen Register Klinischer Studien veröffentlicht, sondern auch als Open Access Manuskript bei *BMJ Open* publiziert. Dadurch ist das Studiendesign auch für andere Wissenschaftler transparent und frei zugänglich, was nicht zuletzt eine Grundvoraussetzung für eine Multiplikation des Studiendesigns sowie der Planung von Multicenter-Studien ist. In der Publikation werden detailliert Studienziele und Methodik sowie der Analyseplan erläutert. Folgende Studienaspekte sind als besondere Stärken hervorzuheben: durch das longitudinale Studiendesign können Entwicklungsbahnen zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht und spezifische Prädiktoren der jeweiligen Entwicklungsbahnen definiert werden. Durch die Analyse von drei verschiedenen Herzfehler-Phänotypen können außerdem charakteristische Entwicklungsmuster für den spezifischen Herzfehler dargestellt werden. Eine weitere Besonderheit der Studie ist die Analyse der Auswirkung der frühkindlichen Erziehung, parentaler Fürsorge und des kindlichen Temperamentes auf die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler. Die Videoobservation im Alter von 12 Monaten des Kindes ist ebenfalls ein Alleinstellungsmerkmal des Studiendesigns. Eine MRT-Untersuchung ist bisher nicht im Studiendesign vorgesehen. Durch ein Kopf-MRT könnten in der Literatur vorbeschriebene Alterationen in der Entwicklung des Gehirns bei Kindern mit einem angeborenem Herzfehler und deren Einfluss auf die weitere Entwicklung untersucht werden. Diese Diagnostik ist zweifellos unabdingbar, überschreitet jedoch das vorliegende Forschungsziel und soll vielmehr Gegenstand nachfolgender Studien sein.

BMJ Open Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life

Hannah Ferentzi,^{1,2} Constanze Pfitzer,^{1,3,4} Lisa-Maria Rosenthal,^{1,3} Felix Berger,^{1,4,5} Katharina R L Schmitt^{1,5}

To cite: Ferentzi H, Pfitzer C, Rosenthal L-M, *et al.* Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open* 2017;**7**:e018966. doi:10.1136/bmjopen-2017-018966

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018966>).

HF and CP contributed equally.

Received 2 August 2017
Revised 8 November 2017
Accepted 6 December 2017



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Hannah Ferentzi;
ferentzi@dhzb.de

ABSTRACT

Introduction Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defect. Studies on the development of children with CHD point towards deficits in motoric, cognitive and language development. However, most studies are cross-sectional and there is a gap in the knowledge concerning developmental trajectories, risk and protective factors and a lack of research concerning environmental predictors. Specifically, no studies have so far considered the importance of early caregiving experiences and child temperament for the development of children with CHD.

Methods In a single-centre prospective cohort study, cognitive, motoric and language development of 180 children after corrective surgery for a simple transposition of the great arteries (TGA), tetralogy of Fallot (TOF) or ventricular septal defect (VSD) will be assessed at ages 12, 24 and 36 months with the Bayley Scales of Infant Development 3rd Edition (BSID-III). At age 12 months, a free-play video observation will be conducted to investigate the relationship between primary caregiver and child, and child temperament will be assessed with the Infant Behavior Questionnaire—Revised Short Version. Medical information will be obtained from patient records and demographic information via questionnaires.

Analysis Frequency and severity of developmental delays will be reported descriptively. Differences between groups (TGA, TOF, VSD) will be subjected to repeated-measures analysis across time points. Multiple regressions will be applied for the analysis of predictors at each time point. For the analysis of differential developmental trajectories, mixed-model analysis will be applied.

Ethics and dissemination The study has been approved by the local medical ethics committee. Written informed consent will be obtained from all participants. Parents have the option to be debriefed about BSID-III results after each assessment and about the study results after project completion. Results will be disseminated in peer-reviewed journals and presented at conferences.

Strengths and limitations of this study

- No brain MRI will be conducted at any time point; postnatal MRI of the brain might provide valuable insights into the relationship between alterations of the central nervous system, perioperative complications and developmental delays, but is beyond the scope of this study.
- The longitudinal study design allows the investigation of developmental trajectories across different time points and of specific predictors for differential trajectories.
- By investigating three congenital heart disease groups (transposition of the great arteries, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect), valuable information can be derived for distinctive patterns of development dependent on diagnosis.
- To our knowledge, this interdisciplinary study is the first to investigate the role of quality of caregiver–child interaction for development in this patient group, which has important theoretical implications and is highly relevant for the development of secondary prevention programmes.

Trial registration number DRKS00011006; Pre-results.

INTRODUCTION

Background and rationale

Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defect and the incidence ranges from 19 to 75 per 1000 live births worldwide.¹ During the past years, medical care for children with CHD has significantly improved due to scientific progress leading to advancement of early diagnostics^{2–5} and technical possibilities.^{6,7} This has led to increased

survival rates.⁸⁹ In Germany, more than 6500 children are born with a CHD each year, which is approximately every hundredth child, and more than 90% reach adulthood, while mortality has fallen by 60% since 1990.¹⁰ There is now a growing research interest in morbidity and quality of life of these patients.^{11 12} Studies on the development of children with CHD generally point towards deficits in motoric, cognitive and language development,^{13–18} which are mostly weak to moderate and often combined.¹⁹ Even though developmental delays tend to decline with time,¹³ they are still observed many years after successful surgery and potentially manifest themselves in learning or behavioural difficulties,^{20 21} which implies that they are not transient in nature. Children with cyanotic heart defects, such as transposition of the great arteries (TGA) or tetralogy of Fallot (TOF) have been found to have worse developmental outcomes than children with acyanotic heart defects, such as ventricular septal defects (VSD), in several studies,^{22–26} while other studies did not find systematic differences between TGA, TOF or VSD, for instance after taking demographic, preoperative and operative variables into account.¹⁵ These contrasting results point towards a complex relationship between physiological characteristics of the heart defect, neurological sequelae, therapeutic necessities and patient-related factors when it comes to future development.^{27 28}

On a neurological level, the aetiology of developmental delays in children with CHD is complex, concerning the specific time point as well as the mechanism that leads to alterations.²⁹ Already preoperatively, certain abnormalities of the central nervous system can be observed, in particular less mature macrostructural and microstructural brain development and lower brain volume.²⁸ These changes can be attributed to reduced oxygenation and perfusion, while the relative contribution depends on the specific defect.³⁰ Decelerated brain development is a predisposing factor for white matter injury, which is often present in newborns with CHD.³¹ In addition, infarction, ischaemic strokes and cerebral haemorrhage are frequently observed after corrective surgery.³²

Concerning perioperative management, duration of cardiopulmonary bypass, duration of hospital stay and postoperative complications have been found to explain approximately 5% of the variance in development in earlier research.³³ Other intraoperative predictors may be aortic clamping time,^{34 35} use of deep hypothermia and circulatory arrest^{36–40} and use of allogeneic blood.^{41 42} Other postoperative predictors may be duration of ventilation and postoperative cardiac markers such as lactate,⁴³ troponin,⁴⁴ creatine kinase (CK)⁴⁵ and creatine kinase myocardial band (CK-MB).⁴⁶ Furthermore, time point of surgery might be an important predictor, with more neurological anomalies observed after corrective surgery during the neonatal period as compared with surgery later in infancy⁴⁷ and Eisenmenger pathophysiology as a complication of uncorrected VSD later in life.⁴⁸ Beside medical aspects related to the heart defect, patient-related variables such as gender, lower birth weight, presence of

genetic/phenotypical anomalies, educational status of the mother and ethnicity explained as much as 30% of the variance in development in earlier research.^{13 49}

Importantly, most studies investigating the development of children with CHD are cross-sectional and only few studies have observed the development of children longitudinally and systematically during the first years of life. In one such study, Mussatto and colleagues investigated 99 children (19 of whom had genetic syndromes) with different CHDs (34 univentricular physiology, 65 biventricular physiology) every 6 months, during the first 3 years of life.⁵⁰ In a mixed-models analysis, no significant change in cognitive and language development, as assessed with the Bayley Scales of Infant Development 3rd Edition (BSID-III),⁵¹ was observed for participants without genetic syndromes, pointing to a developmental pace comparable to that of healthy infants, even though the majority of children had average to low scores. Motoric scores significantly improved across time, implicating that deficits could be compensated to a certain extent by the developing brain. Children with genetic syndromes showed a decline of cognitive scores, which implies delayed development, and no significant changes in language and motoric scores. This study adds crucial insights into the dynamics of early development in children with CHD, but more studies are needed that shed light on developmental trajectories, carefully discerning the multitude of potential predictors. Multilevel analysis can be seen as a particularly useful approach for the investigation of development across time, as initial levels of functioning, intraindividual change over time, and individual differences in initial functioning and rates of change can be efficiently modelled.⁵²

Another gap in research is the role of environmental predictors for the development of children with CHD, for instance the relationship between primary caregiver and child. The concept of 'sensitive responsivity' introduced by Ainsworth⁵³ is a well-established predictor for the cognitive development of healthy children and an increasing number of studies point to the relevance of the quality of parenting for development in medically vulnerable groups. In one such study, premature infants had lower cognitive outcomes than full-term infants if parents provided low structuring, but similar outcomes when they provided high structuring,⁵⁴ which supports the diathesis–stress model.⁵⁵ Complicating the role of parenting influences on cognitive development is the fact that not all children are equally affected by their environment. According to the differential susceptibility hypothesis, susceptibility to parenting may depend on child temperament or other individual characteristics, while this susceptibility can be advantageous (in the case of a positive environment) or disadvantageous (in the case of a negative environment).⁵⁶ The study on preterm infants supported this hypothesis: babies with highly reactive temperaments had lower cognitive functioning when little structuring was provided by their mothers, but they had higher cognitive functioning when maternal

structuring was high. This association between structuring and cognitive functioning was not found in infants with average reactivity. As premature babies share crucial characteristics with children with CHD concerning their neurological fingerprint, such as brain maturation and white matter injury,²⁹ a similar pattern might be observed in the population of children with CHD. When it comes to temperament, studies in children with CHD are rare. One study showed that children with univentricular physiology show a more difficult temperament (negative mood, more difficult to soothe) at 3 months when compared with children with biventricular physiology or healthy controls.⁵⁷ Children with biventricular physiology were similar in temperament to healthy controls, but differences between biventricular physiologies (TGA, TOF and VSD) were not investigated.

AIMS

The aim of the current study is to investigate long-term early development of children with different congenital heart defects during the first 3 years of life. We will include children with two different cyanotic heart defects (TGA or TOF) and one acyanotic heart defect (VSD), who undergo corrective surgery before the age of 10 months. We will measure cognitive, language and motoric development at 12, 24 and 36 months. We expect clinically relevant developmental delays at ages 12, 24 and 36 months and expect that delays will be significantly higher in children with cyanotic heart defects than in children with an acyanotic heart defect. Furthermore, we hypothesise that developmental delays decline over the course of the first 3 years. We will investigate predictors for differential developmental pathways in order to add insight to the aetiology of developmental delays and potential risk and protective factors. Specifically, we will look at medical and patient-related predictors. In addition, we will investigate the quality of parenting between primary caregiver and the child as environmental predictor moderated by child temperament. We expect that these predictors will explain a clinically relevant amount of variance at each time point and development from one time point to the next.

METHODS AND ANALYSIS

This study is a single-centre prospective cohort study with three groups (TGA, TOF and VSD). Written informed consent will be obtained from all participants. The primary outcome (cognitive, motoric and language development) will be assessed at ages 12, 24 and 36 months; the secondary outcome measure death will be derived from patient files during the course of the study. The secondary outcome measure child temperament will be measured at age 12 months. For a flow chart showing the inclusion process and measurement time points, see [figure 1](#).

Participants

The study population comprises children who undergo corrective surgery for TGA, TOF or VSD before the age of 10 months at the department of congenital heart disease/paediatric cardiology at a specialised heart centre in Germany. Participating families will be recruited during the hospital stay for corrective surgery via their attending physicians or can also be referred by resident family physicians or cardiologists. Participation is voluntary; compensation for travel costs will be provided.

Inclusion criteria

- ▶ Diagnosis of TGA, TOF or VSD
- ▶ Corrective surgery at ≤ 10 months
- ▶ One parent a native speaker of German

Exclusion criteria

- ▶ Genetic syndromes (except for microdeletion syndrome 22Q11) or phenotypic anomalies that might influence the cognitive/motoric development (eg, trisomy 21, 22Q deletion spectrum).
- ▶ Birth weight under 2.5 kg
- ▶ Gestational age of less than 37 weeks
- ▶ Drug/alcohol abuse/dependence in the history of the mother
- ▶ Reanimation with a duration of ≥ 5 min before the age of 12 months

Procedure

Assessment of eligibility, inclusion and baseline measures

Parents of children with TGA, TOF or VSD will be approached during their child's hospital stay for corrective surgery. Inclusion and exclusion criteria will be checked by the study physician. If eligible for participations, parents will receive study information (written, oral) from their attending physician. If they decide to participate, written informed consent will be obtained. Parents will then be contacted by telephone by a study nurse after release of the child from hospital in order to make the first appointment at the child's age of 12 months. If parents are interested but undecided about participation, they will be contacted by the study nurse after hospital discharge and receive additional study information. Open questions will be answered by the study nurse, physician or psychologist. If parents decide to participate, the first appointment will be scheduled at age 12 months and informed consent will be obtained at the beginning of that appointment. At baseline, the following preoperative variables will be registered: gender, birth weight, birth length, gestational age, Apgar score (0, 5, 10 min), comorbidities and time of CHD diagnosis. The following perioperative variables will be registered: age in months at surgery, duration of surgery, duration of perfusion, aortic cross clamping time, use of allogeneic blood, hypothermia, cardiac markers (lactate, troponin, CK, CK-MB) and type, dose and duration of anaesthetics, analgesics and sedatives. As indicators of the postoperative course, reoperations, secondary chest closure, ventilation time, time point of extubation, reintubation after surgery,

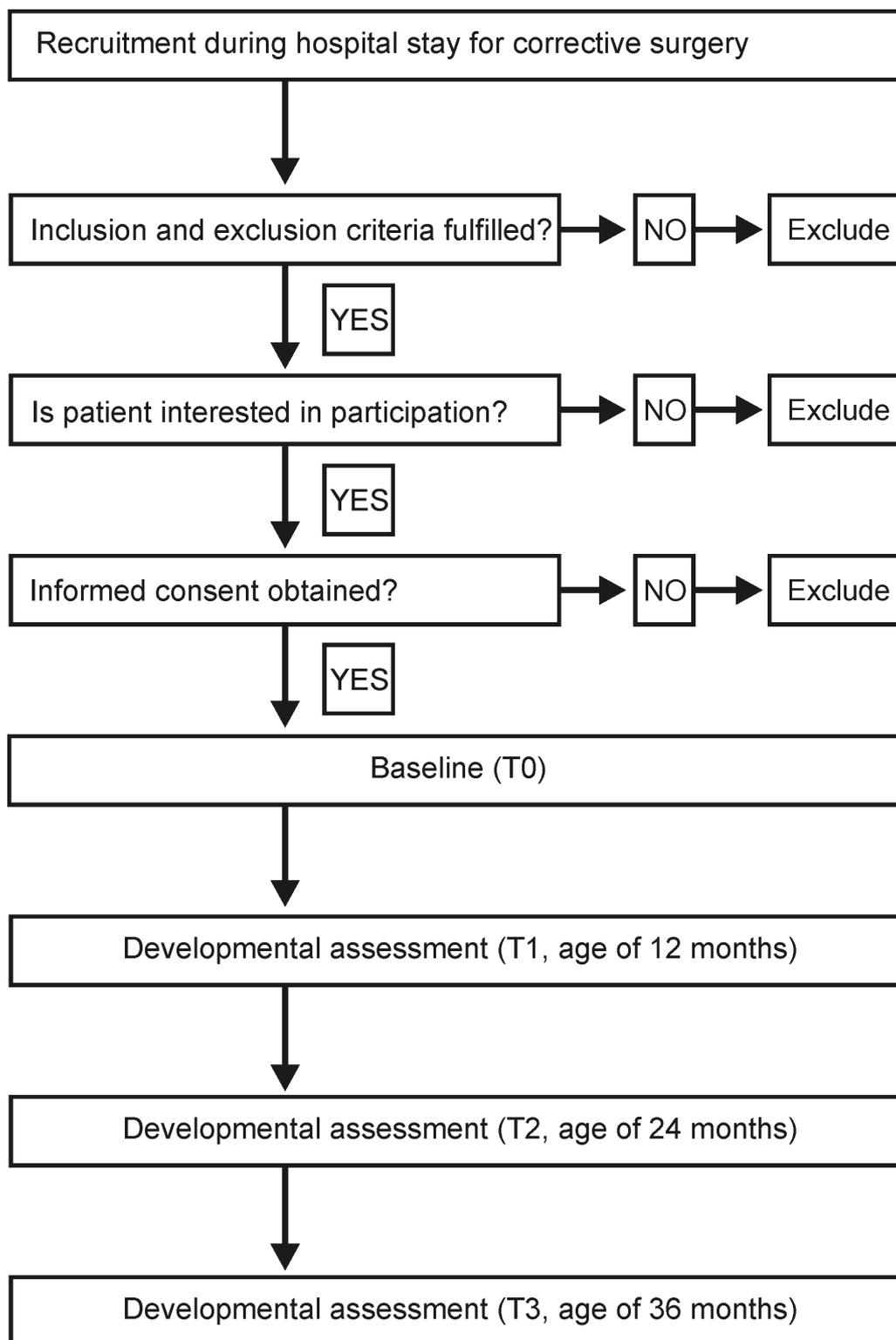


Figure 1 Flow chart of inclusion process and measurement time points.

duration of hospital stay, neurological events (including hypoxic events, ie, cerebral infarction, global cerebral ischaemia), last CO₂ level, oxygen saturation at discharge and resuscitation are registered. In the case of preoperative resuscitation, the neuronal markers NSE and S100 β are registered directly after resuscitation, 24 hours, 48 hours and 72 hours after.

Measurement time points

At time 0 (T0, hospital stay for corrective surgery), medical information will be derived from patient files. At T1 (12 months), parents will fill out questionnaires on demographic variables and child temperament. After that, development of the child will be assessed and the video observation will be conducted. At ages 24 and 36

months (T2, T3), the second and third developmental assessment will be conducted, respectively. At each developmental assessment, additional medical information will be registered based on patient files and the examination records of the child's general practitioners (current weight, length, medical events and symptoms), and information about postacute rehabilitation care and use of early support services for the child will be assessed by a questionnaire developed by the research team.

MEASUREMENTS

Primary outcome measure

Cognitive, language and motoric development will be assessed with the BSID-III⁵¹ at ages 12, 24 and 36 months. The BSID-III is an internationally recognised developmental assessment tool with a large normative sample of $n=1009$ for children between the ages of 16 days to 42 months and 15 days. During this test, the child has to solve different tasks with ascending difficulty in a playful manner. The BSID-III comprises five subtests: fine and gross motoric skills, receptive and expressive language, and cognition. The starting point is age dependent; the number of tasks and ending point depend on the individual performance of the child. Assessment time is approximately 60 to 90 min. The language and motoric subtests can be summarised into one score each (language and motoric skills, respectively).

Secondary outcome measures

Death

Death of participating children will be registered as secondary outcome measure throughout the study.

Child temperament

Child temperament at 12 months will be assessed with the Infant Behaviour Questionnaire-Revised, Short Version, which is a 91-item questionnaire with good psychometric properties.⁵⁸

Video observation

At age 12 months, a free-play video observation will be conducted with the primary caregiver and the child. Toys (rubber snake, bubbles, building blocks, a cloth, stacking rings) will be placed on a blanket on the floor and the parent will be instructed to spend time with their child during the upcoming 20 min. The interaction is recorded with a digital video camera and coded by two independent raters using the 'Emotional Availability Scales',⁵⁹ which describe the quality of the interaction on several dimensions: sensitivity, structuring, intrusion and hostility of the primary caregiver, as well as child responsiveness, and child inclusion of the primary caregiver.

Data handling

Study participant numbers will be used on all documentation to ensure confidentiality. All electronic study-related information will be stored on hospital servers in folders, to which only members of the research team have access.

One password-protected file linking study participant number and patient identification will be stored separately. Study information on paper will be kept in locked cabinets with restricted access. Data will be archived for 15 years after completion of data collection. Data entry will be conducted in duplicate, in order to check for data entry mistakes. Principal and coinvestigators will have access to final data files. Authorship of study reports will be assigned according to contribution to design, conduction, data analysis, interpretation and reporting of the results in writing and oral presentation. Study participants and funding institutions will be informed of the results at the end of the study period.

Statistical analyses

Power analysis and sample size

An a priori sample size calculation was performed using G*Power for F-test for repeated-measures ANOVAs with between-within interaction. Effect sizes for our patient and age group could not be inferred from earlier studies or meta-analyses. Based on clinical observation, we expect small to medium effects. We therefore specified an estimated effect size of Cohen's $f=0.15$, which corresponds to a Cohen's d of 0.3. Alpha error probability was set to 0.0125 to correct for multiple testing (Bonferroni correction), as there are three subscales of the primary outcome measure (cognitive, language and motoric development). Accordingly, significant results with regard to one, two or three of the subscales will reflect true effects. Power was set to 0.80 to detect differences between time points (three measures, three groups, non-sphericity correction of 1). This results in an estimation of the total sample size of 123, or 41 per group. Calculating loss to follow-up of 20%, we strive to include 180 infants after corrective surgery, resulting in 40–50 complete participants in each of the 3 CHD groups.

Analyses plan

Primary analyses

Frequency and severity of developmental delays will be described by proportions of mean values. In order to investigate differences between groups (TGA, TOF, VSD) across time (12, 24, 36 months), repeated-measures analyses will be conducted with cognitive, motoric and language scores as dependent variables. Time will be entered as within-subjects factor and group as between-subjects factor. Time point of surgery will be entered as covariate. Multiple regressions will be applied for the analysis of medical, person-related and environmental predictors of cognitive, motoric and language scores at each measurement time point.

Secondary analyses

In order to investigate if the three groups (TGA, TOF, VSD) differ in temperament at T1 (12 months), exploratory analysis will be conducted by applying an analysis of covariance, with group (TGA, TOF, VSD) as factor and potentially confounding variables (time point of surgery, gender) entered as covariates.

In order to analyse differential developmental trajectories of the three groups (TGA, TOF, VSD) across time, multilevel modelling will be used with the goal to investigate differences in interindividual variability (rates of change) and potential predictors influencing individual trajectories.

Time point, cause and circumstances of death will be described and if necessary considered for further analyses.

Author affiliations

¹Department of Congenital Heart Disease—Paediatric Cardiology, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Germany

²Unit for Psychosomatic Medicine, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Germany

³Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany

⁴Department of Paediatrics, Division of Cardiology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

⁵German Centre for Cardiovascular Disease (DZHK), Berlin, Germany

Acknowledgements The authors thank Anne Gale for the native speaker correction and Julia Stein for statistical advice. CP and LMR are participants in the BIH Charité Junior Clinician Scientist Program funded by the Charité—Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health.

Contributors HF, CP and KRLS made substantial contributions to the conception or design of the work. HF and CP contributed equally to protocol drafting and protocol editing. KRLS, LMR and FB reviewed the protocol and made amendments. All authors critically reviewed and approved the final version. All authors agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding This work is funded by Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Competing interests None declared.

Ethics approval The study has been approved by the Medical Ethics Committee Charité Mitte (N. EA2/118/12) on 14 July 2016.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

- Mendis S, Puska P, Norving B. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*: World Health Organization, 2011.
- Engel M, Kochilas L. Pulse oximetry screening: a review of diagnosing critical congenital heart disease in newborns. *Med Devices* 2016;9:199–203.
- Verdurmen KM, Eijssvoogel NB, Lempers C, et al. A systematic review of prenatal screening for congenital heart disease by fetal electrocardiography. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:129–34.
- Bruno CJ, Havranek T. Screening for critical congenital heart disease in newborns. *Adv Pediatr* 2015;62:211–26.
- Olney RS, Ailes EC, Sontag MK. Detection of critical congenital heart defects: review of contributions from prenatal and newborn screening. *Semin Perinatol* 2015;39:230–7.
- Ohye RG, Bove EL. Advances in congenital heart surgery. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:473–81.
- Sizarov A, Boudjemline Y. Novel materials and devices in the transcatheter management of congenital heart diseases—the future comes slowly (part 1). *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:278–85.
- Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:631–8.
- Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, et al. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1149–57.
- Klawki R, Schmidt K, Heinemann M. *Deutscher Herzbericht 2016*. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V, 2016.
- Bouma BJ, Mulder BJ. Changing landscape of congenital heart disease. *Circ Res* 2017;120:908–22.
- Ntiloudi D, Giannakoulas G, Parcharidou D, et al. Adult congenital heart disease: a paradigm of epidemiological change. *Int J Cardiol* 2016;218:269–74.
- Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics* 2015;135:816–25.
- Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics* 2010;125:e818–e827.
- Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1230–7.
- Halliloglu O, Gurer G, Bozlu G, et al. Evaluation of neurodevelopment using Bayley-III in children with cyanotic or hemodynamically impaired congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2015;10:537–41.
- Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, et al. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2007;32:527–41.
- Massaro AN, El-Dib M, Glass P, et al. Factors associated with adverse neurodevelopmental outcomes in infants with congenital heart disease. *Brain Dev* 2008;30:437–46.
- Latal B. Neurodevelopmental outcomes of the child with congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2016;43:173–85.
- Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 2007;28:346–54.
- Jones B, Muscara F, Lloyd O, et al. Neurodevelopmental outcome following open heart surgery in infancy: 6-year follow-up. *Cardiol Young* 2015;25:903–10.
- Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, et al. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1425–30.
- Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, et al. Executive function in children and adolescents with critical cyanotic congenital heart disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2015;21:34–49.
- Hövels-Gürich HH, Bauer SB, Schnitker R, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:378–86.
- Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg* 2006;81:958–66.
- Miatton M, De Wolf D, François K, et al. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: a review. *Neuropsychol Rev* 2006;16:65–85.
- Hövels-Gürich HH. Psychomotor development of children with congenital heart defects. Causes, prevalence and prevention of developmental disorders after cardiac surgery in childhood. *Monschr Kinderheilkd* 2012;160:118–28.
- Marelli A, Miller SP, Marino BS, et al. Brain in congenital heart disease across the lifespan: the cumulative burden of injury. *Circulation* 2016;133:1951–62.
- McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:68–86.
- Rollins CK. A mixed bag: Differential influences of oxygenation and perfusion on brain development in congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:960–1.
- Beca J, Gunn JK, Coleman L, et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation* 2013;127:971–9.
- Dimitropoulos A, McQuillen PS, Sethi V, et al. Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. *Neurology* 2013;81:241–8.
- International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. Impact of operative and postoperative factors on neurodevelopmental outcomes after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2016;102:843–9.
- Farouk A, Karimi M, Henderson M, et al. Cerebral regional oxygenation during aortic coarctation repair in pediatric population. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:26–31.
- Rodriguez RA, Weerasena N, Cornel G, et al. Cerebral effects of aortic clamping during coarctation repair in children: a transcranial Doppler study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:124–9.

- 36 Dominguez TE, Wernovsky G, Gaynor JW. Cause and prevention of central nervous system injury in neonates undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:269–77.
- 37 Brotschi B, Gunny R, Rethmann C, et al. Relationship between temperature variability and brain injury on magnetic resonance imaging in cooled newborn infants after perinatal asphyxia. *J Perinatol* 2017;37:1032–7.
- 38 Kornilov IA, Sinelnikov YS, Soinov IA, et al. Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:e45–50.
- 39 Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993;329:1057–64.
- 40 Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1995;332:549–55.
- 41 Busch C, Pfitzer C, Raschzok S, et al. Clinical outcome and inflammatory response after transfusion of washed and unwashed red blood cells in children following cardiovascular surgery. *Prog Pediatr Cardiol* 2017.
- 42 Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, et al. [Blood transfusion and inflammation as of yesterday, today and tomorrow]. *Transfus Clin Biol* 2015;22:168–77.
- 43 Mann C, Latal B, Padden B, et al. Acid–base parameters for predicting magnetic resonance imaging measures of neurologic outcome after perinatal hypoxia–ischemia: is the strong ion gap superior to base excess and lactate? *Am J Perinatol* 2012;29:361–8.
- 44 Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1547–54.
- 45 Markowitz SD, Ichord RN, Wernovsky G, et al. Surrogate markers for neurologic outcome in children after deep hypothermic circulatory arrest. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:59–65.
- 46 Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32:140–63.
- 47 Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:692–704.
- 48 Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *The Lancet* 2011;377:1103–12.
- 49 Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, et al. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1344–53.
- 50 Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, et al. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics* 2014;133:e570–577.
- 51 Bayley N. In: Reuner G, Rosenkranz J, eds. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development: Bayley-III. deutsche bearbeitung*. Frankfurt am Main: Pearson Assessment & Information GmbH, 2006.
- 52 Ram N, Grimm K. Using simple and complex growth models to articulate developmental change: matching theory to method. *Int J Behav Dev* 2007;31:303–16.
- 53 Ainsworth MD. Infant–mother attachment. *Am Psychol* 1979;34:932–7.
- 54 Gueron-Sela N, Atzaba-Poria N, Meiri G, et al. Temperamental susceptibility to parenting among preterm and full-term infants in early cognitive development. *Infancy* 2015.
- 55 Monroe SM, Simons AD. Diathesis–stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull* 1991;110:406–25.
- 56 Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH. For better and for worse: differential susceptibility to environmental influences. *Curr Dir Psychol Sci* 2007;16:300–4.
- 57 Torowicz D, Irving SY, Hanlon AL, et al. Infant temperament and parental stress in 3-month-old infants after surgery for complex congenital heart disease. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:202–8.
- 58 Putnam SP, Rothbart MK. Development of short and very short forms of the Children's Behavior Questionnaire. *J Pers Assess* 2006;87:102–12.
- 59 Biringen Z, Derscheid D, Vliegen N, et al. Emotional availability (EA): theoretical background, empirical research using the EA scales, and clinical applications. *Developmental Review* 2014;34:114–67.

Die vorliegende Arbeit

2.2 Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): Studienprotokoll einer prospektiven Kohortenstudie zur Entwicklung von Kindern mit Angeborenem Herzfehler

Ferentzi H*, Pfitzer C*, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL. Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e018966. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018966.

* geteilte Erstautorenschaft

skizziert das Studiendesign der LEADER-CHD Studie. Die Forschungseinheit zur Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler wurde mittlerweile um den Studienarm der LEADER-REA Studie erweitert. Die folgende Publikation erläutert das Studiendesign der LEADER-REA Studie, den Implementierungsprozess und stellt die Studienergebnisse dar.

2.3 Pilotstudie zur Entwicklung von Kindern mit Herz-/Kreislaufkrankungen nach kardiopulmonaler Reanimation

Ferentzi H*, Pfitzer C*, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL†, Kramer P†. Developmental Outcome in Children with Cardiovascular Disease after Cardiopulmonary Resuscitation in Infancy- a Pilot Study. J Clin Psychol Med Settings. 2019 Mar 8. doi: 10.1007/s10880-019-09613-7.

* geteilte Erstautorenschaft

† geteilte Letztautorenschaft

Eine besonders gefährdete Patientenkohorte für Entwicklungsverzögerungen sind Kinder, die eine kardiopulmonale Reanimation überlebt haben. Kinder mit einem angeborenen Herzfehler haben wiederum, insbesondere nach der Herzoperation, ein erhöhtes Risiko für eine Reanimation. Die Datenlage zum Entwicklungsstand bzw. -verlauf von Kindern nach Reanimation ist spärlich, insbesondere ist die Anwendung eines geeigneten Entwicklungstestes bisher nicht ausreichend untersucht worden. Deshalb wurde die LEADER-Studie um einen prospektiven Studienarm mit Kindern mit Herz-/Kreislaufkrankungen und Reanimation erweitert, deren Entwicklungsverlauf mittels BSID-III untersucht werden soll. Um zunächst die Anwendbarkeit des BSID-III bei dieser, vermutlich neurologisch stark eingeschränkten Patientenkohorte, zu evaluieren, wurde eine retrospektive Pilotstudie initiiert. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien war die klinikinterne Datenbank nach möglichen Studienpatienten zu überprüfen. Im Studienzeitraum 2015-2016 wurden 96 Kinder in unserer Klinik reanimiert, davon wurden 58 der Patienten nach vorangegangener Herzoperation reanimiert (im Vergleich dazu wurden zwischen 2015 und 2016 insgesamt 1.056 Kinder in unserer Klinik operiert). 31 von 96 Patienten verstarben und 45 Patienten wurden auf Grund der Studienein- und ausschlusskriterien von der Teilnahme ausgeschlossen. Damit kamen 20 Patienten für die Studienteilnahme in Betracht, elf Patienten bzw. deren Eltern willigten letztendlich in die Studienteilnahme ein. Bei drei Patienten konnten die Ergebnisse wegen schwerer Seh- und Hörbeeinträchtigungen nicht ausgewertet werden. Bei den verbliebenen acht Patienten mit quantitativen Ergebnissen wies die Hälfte schwere Entwicklungsverzögerungen auf. Zusammenfassend ist der BSID-III also für eine Vielzahl von Patienten nach Reanimation ein geeigneter Entwicklungstest. Bei Patienten mit schweren neurologischen Einschränkungen, insbesondere mit Seh- und Hörbeeinträchtigungen ist es jedoch wichtig, zusätzliche oder speziell adaptierte Entwicklungstests anzuwenden, um quantitative Ergebnisse zu erlangen und eine mögliche Verzerrung der Testresultate zu vermeiden. Nur durch eine präzise Erfassung der Entwicklungsdefizite kann eine frühe und gezielte Therapie erfolgen.

J Clin Psychol Med Settings. 2019 Dec;26(4):575-583.
<https://doi.org/10.1007/s10880-019-09613-7>

Developmental Outcome in Infants with Cardiovascular Disease After Cardiopulmonary Resuscitation: A Pilot Study.

Ferentzi H, Pfitzer C, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL, Kramer P.

In den vorangegangenen Arbeiten

2.2 Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): Studienprotokoll einer prospektiven Kohortenstudie zur Entwicklung von Kindern mit Angeborenem Herzfehler

Ferentzi H*, Pfitzer C*, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL. Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e018966. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018966.

* geteilte Erstautorenschaft

2.3 Pilotstudie zur Entwicklung von Kindern mit Herz-/Kreislaufkrankungen nach kardiopulmonaler Reanimation

Ferentzi H*, Pfitzer C*, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL†, Kramer P†. Developmental Outcome in Children with Cardiovascular Disease after Cardiopulmonary Resuscitation in Infancy- a Pilot Study. *J Clin Psychol Med Settings*. 2019 Mar 8. doi: 10.1007/s10880-019-09613-7.

* geteilte Erstautorenschaft

† geteilte Letztautorenschaft

wurden Studiendesign der LEADER-CHD-Studie und Ergebnisse und LEADER-REA-Studie dargestellt, die die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler bzw. nach Reanimationsereignis untersuchen. Entwicklungsdefizite als Spätfolge des angeborenen Herzfehlers können jedoch auch negative Auswirkungen auf weitere funktionale Bereiche haben (exemplarisch Gedächtnis- und Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und soziale Kompetenz). Dadurch kann der weitere Bildungsweg und das Erreichen eines hohen Bildungsabschlusses beeinträchtigt werden.

Deshalb wurde in Kooperation mit dem Nationalen Register für Angeborene Herzfehler eine explorative Querschnittsstudie durchgeführt, um die schulische Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen.

2.4 Bildungsweg von Kindern mit angeborenem Herzfehler

Pfitzer C, Helm PC, Blickle MJ, Rosenthal LM, Berger F, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Schmitt KRL. Educational achievement of children with congenital heart disease: Promising results from a survey by the German National Register of Congenital Heart Defects. *Early Hum Dev.* 2019 Jan;128:27-34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.11.003. Epub 2018 Nov 15.

Für Patienten mit angeborenem Herzfehler und deren Familien beinhaltet eine hohe Lebensqualität auch ein erfolgreicher Bildungsabschluss. Entwicklungsverzögerungen in den Bereichen Kognition, Sprache, und Motorik, die bei dieser Patientenkohorte auftreten können, haben mitunter einen negativen Einfluss auf die schulische Entwicklung. Vereinzelt vorangegangene Studien zum Bildungsabschluss bei Patienten mit angeborenem Herzfehler wiesen divergierende Ergebnisse auf, zudem gibt es bei Patienten in Deutschland bisher kaum Erkenntnisse hierzu. Deshalb wurde in Kooperation mit dem Nationalen Register für Angeborene Herzfehler eine explorative Querschnittsstudie konzipiert, um primär das Bildungsniveau bei Patienten mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen und sekundär den Bildungsweg (Einschulungsalter, besuchte Schulform, Inanspruchnahme von Förderunterricht, Schulnoten). Mögliche Studienteilnehmer wurden anhand der Datenbank des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler ausgewählt und mittels einer Online-Umfrage befragt. Der Fragebogen konnte vom Patienten selbst, vom einem Elternteil oder einem gesetzlichen Vertreter beantwortet werden.

Es konnten insgesamt 2.609 Teilnehmer mit Geburt zwischen 1992 und 2011, für die detaillierte medizinische Daten verfügbar waren, in die Studie eingeschlossen werden. 1.072 dieser Teilnehmer waren Patienten (hiervon 59,3% weiblich; mit einem Durchschnittsalter von 18,2 Jahren) und 1.537 Eltern (hiervon 80,3% weiblich; mit einem Durchschnittsalter von 44,1 Jahren), die für ihre Kinder den Fragebogen beantworteten. Anhand der Umfragedaten konnte nachgewiesen werden, dass die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer altersentsprechend auf einer konventionellen Grundschule eingeschult wurde. Im weiteren Schulverlauf mussten Patienten mit angeborenem Herzfehler häufiger eine Schulkasse wiederholen im Vergleich zur Normalbevölkerung (12,1% vs. 2,3%). In Bezug auf den Bildungsabschluss erreichten 46% der Studienteilnehmer das Abitur. Unter Berücksichtigung des Schweregrades des angeborenen Herzfehlers erzielten Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler deutlich seltener das Abitur als Patienten mit einem einfachen oder moderaten angeborenen Herzfehler. Die vorliegenden Ergebnisse sind wichtige Erkenntnisse zum Bildungsgrad von Patienten mit angeborenem Herzfehler in Deutschland, müssen jedoch auf Grund folgender Aspekte mit Vorsicht interpretiert werden. Die Studienkonzeption (Ausfüllen eines Online-Fragebogens, Einschulung vorausgesetzt) erfordert gewisse kognitive Voraussetzungen der Studienteilnehmer, Patienten mit

schweren neurologischen Einschränkungen wurden folglich mit dieser Studie nicht erfasst. Auf Grund datenschutzrechtlicher Gründe konnte zudem eine Non-Responder-Analyse nicht durchgeführt werden. Daten zum Förderbedarf bzw. Inanspruchnahme von Fördermaßnahmen der Studienteilnehmer und zum Bildungshintergrund der Eltern als Einflussfaktoren auf den Bildungsgrad der Studienteilnehmer wurden mit dieser Umfrage erfasst, befanden sich aber zum Zeitpunkt der Publikation des Manuskriptes noch in der Auswertung. Die höhere Schulklassenwiederholungsrate bei Patienten mit angeborenem Herzfehler legt nahe, dass krankheitsbedingt die Schullaufbahn selbst verkompliziert ist.

Diese Ergebnisse sind dennoch von großer Bedeutung für betroffene Familien und behandelnde Ärzte, da sie nahe legen, dass für einen Großteil der Patienten mit einem angeborenem Herzfehler keine schwerwiegenden Einschränkungen des Bildungsabschlusses zu erwarten sind, sondern vielmehr die gleichen Bildungschancen bestehen wie für jedes andere Kind.

Early Hum Dev. 2019 Jan;128:27-34.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.11.003>

Educational achievement of children with congenital heart disease: Promising results from a survey by the German National Register of Congenital Heart Defects.

Pfitzer C, Helm PC, Blickle MJ, Rosenthal LM, Berger F, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Schmitt KRL.

In der Publikation

2.4 Bildungsweg von Kindern mit angeborenem Herzfehler

Pfitzer C, Helm PC, Blickle MJ, Rosenthal LM, Berger F, Abdul-Khaliq H, Bauer UMM, Schmitt KRL. Educational achievement of children with congenital heart disease: Promising results from a survey by the German National Register of Congenital Heart Defects. *Early Hum Dev.* 2019 Jan;128:27-34. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.11.003. Epub 2018 Nov 15.

wurde vorrangig die Entwicklung von Patienten im primären Bildungsbereich (Grundschulwesen) untersucht und sofern bereits erreicht, der weitere Fortgang im sekundärem Bildungsbereich I und II (weiterführende Schule, Schulabschluss). Nicht alle Studienteilnehmer wiesen jedoch Ergebnisse zum Schulabschluss auf, da sie zum Studienzeitpunkt hierfür noch zu jung waren. Deshalb wurden in der nachfolgenden Studie primär der Bildungsgrad von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler sowie das Verhalten im Arbeitsleben untersucht.

2.5 Bildungsniveau von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Walker C, Ferentzi H, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Educational level and employment status in adults with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2018 Jan;28(1):32-38. doi: 10.1017/S104795111700138X. Epub 2017 Sep 13.

Resultat einer erfolgreichen Schullaufbahn ist das Erreichen eines hohen Bildungsabschlusses als Grundvoraussetzung für die weitere tertiäre Bildung und Perspektivenvielfalt am Arbeitsmarkt. Dieser Aspekt bedeutet für viele Menschen, auch für Patienten mit angeborenem Herzfehler, eine gesteigerte Lebensqualität. Um das Bildungsniveau von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen, wurden Daten einer 2015 durchgeführten Online-Umfrage des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler ausgewertet. Primärer Studienfokus der Umfrage war die Untersuchung des Patientenverständnisses zu Endokarditis und Endokarditis Prophylaxe, zusätzlich wurden Daten zum Bildungshintergrund und Teilnahme am Arbeitsleben erfasst. 1458 Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (davon 53,5% weibliche Teilnehmer) nahmen an der Umfrage teil, was einer Response Rate von 37,6% entspricht. Studienteilnehmer ohne ausreichende medizinische Daten (n=237) oder mit einem Alter >65 Jahren (n=13) wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Es ergibt sich also eine Studienkohorte von 1.198 Teilnehmer (Durchschnittsalter 30 Jahre; 54,5% weibliche Teilnehmer). Mehr als die Hälfte der Teilnehmer gab ein hohes Bildungsniveau (59,4%) und ein aktuell bestehendes Beschäftigungsverhältnis an (51,5%). Der Schweregrad des angeborenen Herzfehlers hatte einen signifikanten Einfluss auf das Bildungsniveau der Studienteilnehmer ($p < .01$). Patienten mit einem einfachen angeborenen Herzfehler wiesen divergierende Bildungsabschlüsse im Vergleich zu Patienten mit einem moderaten ($p < .01$) und komplexen angeborenem Herzfehler auf ($p < .001$). Dieser Zusammenhang wird durch folgende Resultate veranschaulicht: Erwachsene mit einem einfachen angeborenen Herzfehler hatten den größten Anteil an hohen Bildungsabschlüssen (66,9%) und wiesen selten ein niedriges Bildungsniveau auf (4,2%). Erwachsene mit einem schweren angeborenen Herzfehler hingegen inkorporierten den größten Anteil an niedrigen Bildungsabschlüssen (12,1%) und den kleinsten Anteil an hohen Bildungsabschlüssen (54,3%). Es konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad des angeborenen Herzfehlers und Beschäftigungsstatus nachgewiesen werden im Vergleich von Patienten mit einfachem angeborenen Herzfehler und Patienten mit schwerem angeborenen Herzfehler ($p < .01$). Patienten mit einfachem angeborenem Herzfehler gaben am häufigsten ein bestehendes Angestelltenverhältnis (53,8%) und am seltensten eine bestehende Arbeitslosigkeit an (4,2%). Im Vergleich hierzu wurden Patienten mit schwerem angeborenen Herzfehler am häufigsten der Kategorie „arbeitslos“ (12,1%) und am selten der Kategorie „angestellt“ zugeordnet (12,1%).

Es gilt zu beachten, dass auf Grund der Studienkonzeption ausschließlich registrierte Teilnehmer des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler befragt wurden. Ein Selektionsbias muss folglich bei der Interpretation der Ergebnisse in Betracht gezogen werden: gerade höher gebildete Patienten könnten häufiger in den Patientennetzwerken von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler verlinkt sein und ein gesteigertes Interesse an einer Studienteilnahme haben. Eine vorangegangene Studie konnte jedoch eine Repräsentativität der Studienkohorte des Nationalen Registers für Angeborene Herzfehler für die Gesamtkohorte der Erwachsenen Patienten mit angeborenem Herzfehler in Deutschland nachweisen. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Assoziation zwischen angeborenem Herzfehler, dessen spezifischen Schweregrad und dem individuellen Bildungsniveau eingehend zu untersuchen.

Cardiol Young. 2018 Jan;28(1):32-38.
<https://doi.org/10.1017/S104795111700138X>

Educational level and employment status in adults with congenital heart disease.

Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Walker C, Ferentzi H, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL.

3.1 Entwicklungsuntersuchung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler

Die LEADER-Studie wurde implementiert, um die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen und langfristig eine klinische Forschungseinheit für Patienten mit angeborenem Herzfehler zu etablieren.

Die Implementierung aller drei LEADER Studien war erfolgreich und die Studienprotokolle konnten wie geplant umgesetzt werden. In den beiden prospektiven Studienarmen waren bisher zufriedenstellende Inklusionsraten zu verzeichnen, die vergleichbar sind mit anderen Longitudinalstudien (87). Das hohe Interesse der Eltern an einer Studienteilnahme ist auch darauf zurück zu führen, dass nach einer Entwicklungstestung die Möglichkeit besteht, über die Testergebnisse ihres Kindes unterrichtet zu werden. Dies verweist wiederum auf ein gesteigertes Informationsbedürfnis der Eltern hinsichtlich der weiteren Entwicklung ihres Kindes und lässt auf eine generelle Akzeptanz des Studienablaufes schließen.

Bisher gibt es nur wenige prospektive Studien, die systematisch die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler nach Herzoperation und/oder Reanimation untersucht haben. In einer Übersichtsarbeit von Snookes et al. werden wichtige Studien zur motorischen und kognitiven Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler nach Herzoperation zusammengefasst (19). Bei Kindern im Alter von einem Jahr, die bereits im Säuglingsalter am offenen Herzen operiert wurden, war ein höheres Risiko für motorische als für kognitive Entwicklungsverzögerungen nachzuweisen. Diese spezifische Beobachtung wird ebenfalls in einer Publikation von Latal et al. dokumentiert. Als mögliche Erklärung hierfür wird eine generalisierte muskuläre Hypotonie angenommen, deren klinisches Erscheinungsbild die motorische Entwicklungsverzögerung ist (24). Publierte Daten weisen außerdem darauf hin, dass der sozioökonomische Status einen weiteren wichtigen Einfluss auf die kindliche Entwicklung nimmt (88).

Die Daten der ersten zwanzig Studienteilnehmer der LEADER-CHD-Studie, also Kinder mit Ventrikelseptumdefekt, Fallot'scher Tetralogie und Transposition der großen Arterien (79) wurden bereits ausgewertet. Die Publikation dieser Daten ist aktuell noch im Publikationsprozess (Pfitzer C, Ferentzi H, Rosenthal LM, Kramer P, Berger F, Schmitt KRL. First steps to a clinical research unit for developmental research in pediatric cardiology: conception and progress of the LEADER project (Long Term Early Development Research) in congenital heart disease. *Cardiol Young*. Manuscript accepted for publication 030619, proof in press). Um die Machbarkeit des Studiendesigns zu verdeutlichen, werden an dieser Stelle Ergebnisse der ersten deskriptiven Analyse der LEADER-CHD Kohorte zum Messzeitpunkt T1 (im Alter von 12 Monaten) präsentiert. Kinder mit Ventrikelseptumdefekt, Fallot'scher Tetralogie und Transposition der großen Arterien wiesen eine

regelrechte globale Entwicklung in den Bereichen Kognition, Sprache und Motorik auf, jedoch zeigt sich ein Muster von Stärken und Schwächen bei einer differenzierten Analyse der Subskalen. Im Bereich Grobmotorik und rezeptiver Sprache erreichten die Studienpatienten Resultate, die $2/3 - 1$ Standardabweichung unterhalb des Funktionsniveaus der Referenzpopulation lagen, im Bereich Feinmotorik konnte jedoch ein gebessertes Funktionsniveau im Vergleich zur Normierungstichprobe ($+1/3 - 2/3$ Standardabweichungen) festgestellt werden. Entwicklungsverzögerungen waren am stärksten bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ausgeprägt. Diese Ergebnisse sind insofern limitierend, als dass auf Grund der geringen Fallzahl nur deskriptive Analysen möglich waren und demographische sowie medizinische Prädiktoren bisher nicht berücksichtigt werden konnten. Zudem wurden nur Daten des ersten Untersuchungszeitpunktes (T1) analysiert, da erst wenige Patienten die T2-Testung im Alter von 24-Monaten erhalten haben. Dennoch bestätigen diese Daten vorangegangene Studienergebnisse und unterstreichen die Notwendigkeit einer ausführlichen Entwicklungsuntersuchung von Kindern mit angeborenem Herzfehler. Dadurch können Patienten mit einem Risiko für Entwicklungsverzögerungen identifiziert, weiterführende Diagnostik gewährleistet und eine gezielte, individuelle Förderung der Entwicklung ermöglicht werden. Qualitativ hochwertige Forschung in diesem Bereich ist eine Voraussetzung, um eine solide, evidenzbasierte Wissensgrundlage zu schaffen, die nicht zuletzt ein wichtiges Argument zur Beantragung der Kostenübernahme von Therapien durch das Gesundheitssystem ist. Die LEADER-Studien sollen einen wichtigen Beitrag hierzu leisten. Langfristiges Ziel ist es, die Entwicklung aller Kinder nach Herzoperation bedarfsadaptiert regelmäßig zu untersuchen und ein Screening auf Entwicklungsverzögerungen bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu etablieren.

3.2 Entwicklungsuntersuchung bei Kindern nach kardiopulmonaler Reanimation

Kinder nach kardiopulmonaler Reanimation haben ein besonders hohes Risiko für Entwicklungsverzögerungen (57) und Kinder mit angeborenem Herzfehler haben nach der Herzoperation gleichermaßen ein erhöhtes Risiko für eine kardiopulmonale Reanimation (89). Neurologische Schäden durch die Reanimation, die primär durch eine Hypoxie bzw. Ischämie verursacht werden, können einen positiven oder negativen Kaskadeneffekt auf die weitere kindliche Entwicklung nehmen. Die hierfür zugrunde liegenden Mechanismen sind äußerst komplex, basieren primär jedoch auf dem Modell der Plastizität vs. Vulnerabilität des kindlichen Gehirns als Eckpfeiler eines „Erholungskontinuum“. Das zentrale Nervensystem verfügt über die intrinsische Kapazität, in Abhängigkeit von Umfeldfaktoren und Erlebnissen sich stets weiter zu entwickeln und im Falle einer statt gefundenen Schädigung diese zu kompensieren. Fällt diese Schädigung jedoch in eine

besonders intensive Phase der Hirnentwicklung und damit potentiell vulnerable Phase, kann dadurch diese Kompensation beeinträchtigt werden. Das individuelle kindliche Entwicklungsergebnis ist letztendlich jedoch in entscheidender Weise abhängig von den jeweiligen Schädigungsfaktoren (Schweregrad, Genese, Alter) und Umfeldeinflüssen (Familie, soziodemographische Faktoren, Interventionen) (90). Die Mehrheit der Studien, die bisher die neurologischen Folgen einer Reanimation bei Kindern untersucht haben, ist insofern limitierend, als dass der neurologische Status nur bei oder kurz nach Entlassung aus dem Krankenhaus untersucht wurde. Außerdem wurde in den meisten Studien nur eine basale Diagnostik zur Erfassung der neurologischen Morbidität angewandt (57, 59, 60). Somit gibt es bisher nur wenige publizierte Daten zum kurz- und langfristigen Entwicklungsstand von Kindern nach Reanimation. Im Vergleich hierzu ist die Studienlage bei reanimierten erwachsenen Patienten auf Grund der um ein vielfaches größeren Patientenkohorte deutlich umfangreicher. Folgende Daten sollen deshalb illustrieren, welche schwer wiegende Folgen eine Reanimation hat, wenn gleich auch diese Resultate sich ausschließlich auf Erwachsene beziehen. In einer Metaanalyse zur 1-Jahres-Überlebensrate nach erfolgreich wiederbelebtem Herzkreislaufstill im Krankenhaus überlebte nur 13,4% der Patienten nach einem Jahr. Im zeitlichen Verlauf von 1985-2018 zeigte sich eine moderate Verbesserung der Überlebensraten (91). Neurologische Schäden treten bei einem Großteil der Patienten auf, sind jedoch abhängig von Reanimationsort und -dauer sowie zugrunde liegender Ursache. Eine retrospektive Auswertung von Registerdaten des Deutschen Reanimationsregisters der erfassten präklinischen Reanimationen im Zeitraum 2007-2017 (n=33.772) zeigte, dass nur 9% der Patienten ohne schwer wiegende neurologische Schäden überlebten (definiert als „cerebral performance category 1/2“ (92)) (93). Patienten mit präklinischer Reanimation auf Grund einer Intoxikation zeigten in der untersuchten Kohorte noch das beste neurologische Outcome (14% mit cerebral performance category 1/2), während Patienten mit Reanimation auf Grund einer Sepsis fast ausschließlich nur mit schweren neurologischen Einschränkungen (0,9% mit cerebral performance category 1/2) überlebten. Soweit quantifizierbar weisen Kinder nach Reanimation erfreulicherweise im Vergleich hierzu geringere Raten an Mortalität und neurologischer Morbidität auf. Um die neurologische Morbidität weitergehend zu untersuchen, ist es unerlässlich, die kindliche Entwicklung nach Reanimation zu erfassen und der BSID-III wäre hier als internationaler Goldstandard der Entwicklungsdiagnostik in Betracht zu ziehen. Die Anwendbarkeit des BSID-III wurde allerdings bei Kindern nach Reanimation noch nicht untersucht. Um quantitative BSID-III Resultate zu erlangen, sind ausreichendes Sehvermögen sowie gewisse motorische Fertigkeiten notwendig. Hypoxämische Ereignisse unterschiedlicher Genese können jedoch zu motorischen und visuellen Defiziten führen (94, 95), die damit eine standardisierte Entwicklungsuntersuchung bei einem relevanten Teil dieser Patienten erschweren oder gar verhindern. Kinder nach Reanimation können außerdem Aufmerksamkeitsdefizite aufweisen (96), der BSID-III mit einer durchschnittlichen

Dauer von 50 Minuten könnte damit zu fordernd bzw. langwierig sein. Es ist jedoch entscheidend, bei Kindern nach Reanimation alle Facetten des Entwicklungsstandes zu untersuchen und eine Selektion auf Grund unzureichender Messinstrumente zu vermeiden. Primäres Ziel der LEADER-REA Studie war es deshalb, die Anwendbarkeit des BSID-III bei Kindern nach Reanimation zu untersuchen. Sekundäres Ziel war die Erfassung des Entwicklungsstandes bei Kindern nach Reanimation. Der BSID-III konnte bei bis auf einem Studienteilnehmer während einer Sitzung komplett durchgeführt werden und war ein geeignetes Instrument, um die Entwicklung von Kindern nach Reanimation zu untersuchen. Bei drei Studienteilnehmern konnten mit dem BSID-III keine quantitativen Testergebnisse auf Grund zu schwerer Seh-/Hör- oder motorischer Einschränkungen erhoben werden. Außerdem waren drei potentielle Studienpatienten wegen zu schwerer neurologischer Retardierung nach Reanimation für die Entwicklungstestung nicht zu berücksichtigen. Folglich ist es äußerst wichtig, einen geeigneten Entwicklungstest zu verwenden, der auch bei schwer retardierten Patienten bzw. Patienten mit Seh- und Hörbeeinträchtigung angewendet werden kann. Es gibt hierfür nur wenige Tests, die in Frage kommen, die BSID-III „Low Motor/Vision Version“ wäre hier eine sinnvolle Ergänzung (97). Der Großteil der Studienteilnehmer erhielt eine Form von Fördermaßnahmen (Physiotherapie oder andere Therapieformen). Das weist auf eine Notwendigkeit von Rehabilitationsmaßnahmen hin und spiegelt die komplexen medizinischen Bedürfnisse dieser Patienten wider. Als wichtiges Resultat hinsichtlich des Entwicklungsergebnisses erzielte die Hälfte der Studienteilnehmer Testergebnisse innerhalb einer Standardabweichung zur Normierungsstichprobe, was auf eine gewisse kognitive Widerstandsfähigkeit (psychologischer Terminus: „Resilienz“) von Kindern nach Reanimation schließen lässt bzw. die Fähigkeit, temporäre Entwicklungsverzögerungen durch Rückgriff auf eigene oder umgebende Ressourcen zu kompensieren. Gleichzeitig zeigte ein erheblicher Teil der Studienteilnehmer beträchtliche Entwicklungsverzögerungen mit Testresultaten bis zu drei Standardabweichungen unterhalb der Normierungsstichprobe. Diese interindividuelle Varianz ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt und basiert auf folgenden Ursachen: Krankheitsassoziierte Faktoren (z.B. zugrunde liegender angeborener Herzfehler, Alter zum Zeitpunkt des Reanimationsereignisses), individueller Entwicklungsstand und Umfeldfaktoren (sozioökonomischer Status oder Frühförderung). Wichtig ist außerdem die Erkenntnis, dass die nachgewiesenen Entwicklungsverzögerungen nicht alle Bereiche der Entwicklungstestung betreffen, sondern vielmehr ein Muster von Stärken und Schwächen zu detektieren ist. Auch bei dieser Kohorte wurden die schwersten Defizite im Bereich der Grobmotorik nachgewiesen, im Bereich Feinmotorik erzielten die Teilnehmer die besten Testergebnisse. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit einer umfassenden und bedarfsgerechten Entwicklungsuntersuchung bei Kindern nach Reanimation. Eine genaue Charakterisierung der Entwicklungsdefizite ist wichtig bzw. unerlässlich, um eine frühe Identifikation bzw. Therapie der Defizite zu ermöglichen. Als Limitation der Studie ist aufzuführen,

dass durch die Studienkonzeption (Pilotstudie) die Patientenkohorte hinsichtlich Größe und Homogenität eingeschränkt ist. Damit waren nur deskriptive Analysen möglich, zudem ist die Ätiologie des Herzkreislaufstandes bei den untersuchten Kindern sehr heterogen mit konsekutiv vielen möglichen Einflussfaktoren auf die Entwicklung. Das primäre Studienziel, die Anwendbarkeit des BSID-III bei dieser Patientenkohorte konnte jedoch nachgewiesen und damit eine wichtige Voraussetzung für die folgende LEADER-CPR-Studie und weitere Studien zur Entwicklung bei Kindern nach Reanimation geschaffen werden.

Ein wichtiger Aspekt in der Entwicklungsdiagnostik bei Kindern mit angeborenem Herzfehler ist die Kopf-MRT-Untersuchung. Auf pathophysiologischer Ebene werden in der Literatur bei Patienten mit angeborenem Herzfehler bereits präoperativ bestehende Veränderungen des zentralen Nervensystems im Sinne einer unreiferen makro- und mikrostrukturellen Entwicklung des Gehirns und verminderter Gehirnvolumina beschrieben (33). Der Einfluss dieser hirmorphologischen Besonderheiten auf die kindliche Entwicklung ist bisher nicht abschließend geklärt. Langzeitstudien, die diesen Zusammenhang untersuchen, wurden bisher nicht durchgeführt.

3.3 Bildungsentwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler bis ins Erwachsenenalter

Um die Lebensqualität von Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu beurteilen, ist es unerlässlich, auch Konsequenzen einer möglichen Entwicklungsverzögerung zu untersuchen. Eine mögliche Konsequenz ist die Beeinträchtigung der Schullaufbahn mit resultierendem niedrigerem Bildungsniveau und mangelnder Verwirklichung im Arbeitsmarkt. Deshalb wurden zwei Studien in Kooperation mit dem Nationalen Register für Angeborene Herzfehler (NRAHF) initiiert, um Schullaufbahn, Bildungsgrad und Verwirklichung im Arbeitsleben von Patienten mit angeborenem Herzfehler zu evaluieren (27).

In der Studie zur Schullaufbahn und -abschluss bei Patienten mit angeborenem Herzfehler absolvierte die Mehrheit der Teilnehmer einen regelrechten Bildungsweg: Konkret wurden die Teilnehmer termingerecht auf einer gewöhnlichen Grundschule eingeschult, setzten ihren Bildungsweg auf einer Sekundarschule fort und erreichten einen hohen Bildungsabschluss (98). Ein Vergleich zum durchschnittlichen Bildungsniveau der deutschen Allgemeinbevölkerung soll eine Klassifikation dieser Ergebnisse ermöglichen: laut Mikrozensusdaten von 2017 des statistischen Bundesamtes erreichen 32% der deutschen Allgemeinbevölkerung das Abitur (99). In der Altersgruppe der 20-24 Jährigen wiesen jedoch 53% das Abitur auf (hiervon 58% der weiblichen und 49% der männlichen Teilnehmer) (100). Der Vergleich muss mit Vorsicht interpretiert werden, da Studienteilnehmer und Datenakquise beider Studien deutlich differieren. Es lässt sich jedoch konstatieren, dass Patienten mit angeborenem Herzfehler ein durchschnittliches bis

überdurchschnittliches Bildungsniveau aufweisen. Unter Berücksichtigung der Phänotypen des angeborenen Herzfehlers wiesen Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler ein geringeres Bildungsniveau auf und mussten häufiger eine Schulklasse wiederholen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die Schule und Bildung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler untersucht haben und diese zeigen eine Varianz an Ergebnissen, nicht zuletzt bedingt durch beträchtliche Unterschiede in Studiendesign, -lokalisierung und -kohorte (76-78). In einer Studie bei Schweizer Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler wurde ebenfalls ein dem der Allgemeinbevölkerung entsprechendes Bildungsniveau nachgewiesen, ein schwerer angeborener Herzfehler war ferner mit einem schlechteren schulischen Ergebnis assoziiert (76). Bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in Finnland konnten zwei Studien zur Lebensqualität und sozialem Status einen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung äquivalenten Bildungsstatus belegen (77, 78). In einer Studie in den USA mit Patienten mit schwerem angeborenem Herzfehler und Studienfokus auf Schulnoten, Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität wies die Studienkohorte ein erhöhtes Risiko für die untersuchten Verhaltensauffälligkeiten auf (27). In den Fachbewertungen durch Lehrer erzielten dieselben Studienteilnehmer jedoch gute bzw. auch überdurchschnittliche Ergebnisse. In der vorliegenden Studie zur Schullaufbahn und -abschluss bei Patienten mit angeborenem Herzfehler in Deutschland mussten Jugendliche mit angeborenem Herzfehler dementsprechend häufiger ein Schuljahr wiederholen als Jugendliche der Allgemeinbevölkerung (98). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass Kinder mit schwerem oder moderaten angeborenem Herzfehler auf Grund von Krankenhausaufenthalten deutlich mehr Schulzeit verpassen und zudem ein höheres Risiko für Verhaltensauffälligkeiten haben. Insgesamt konnte bei Patienten mit angeborenem Herzfehler in Deutschland ein durchschnittliches bis überdurchschnittliches Bildungsniveau nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis kann auch durch folgende Gegebenheiten erklärt werden: Patienten mit angeborenem Herzfehler werden bereits im Kindesalter krankheitsbedingt mit ernstesten Situationen konfrontiert und können dadurch einen frühzeitigen Reifungsprozess durchleben. Das kann wiederum bedingen, dass diese Kinder eine höhere Sekundarschulform besuchen und frühzeitig Ambitionen entwickeln, gute Schulnoten zu erreichen. Kinder mit angeborenem Herzfehler bekommen zudem oft die maximale Aufmerksamkeit von Eltern und weiteren Familienangehörigen und meist frühzeitig supportive Therapiemaßnahmen. Bedingt durch das Studiendesign (Online-Umfrage unter registrierten Mitgliedern des NRAHF) konnten nur Patienten eingeschlossen werden, die gewisse kognitive Voraussetzungen aufweisen, um die Umfrage zu beantworten. Auf Grund des Studiendesigns (Querschnittsstudie) kann über Ursache und Wirkung nur spekuliert werden, eine non-responder Analyse war aufgrund von Datenschutz und Studiendesign nicht möglich. Weitere Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen und mögliche Risikofaktoren für eine Einschränkung des Bildungsweges zu identifizieren.

Bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler konnte in einer Online-Umfrage durch das NRAHF neben einem überwiegend hohen Bildungsniveau ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad des angeborenen Herzfehlers und Bildungsergebnissen nachgewiesen werden (101). Patienten mit einem einfachen angeborenen Herzfehler hatten signifikant höhere Bildungsabschlüsse und gaben häufiger ein bestehendes Angestelltenverhältnis an als Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler. Ob diese Beobachtung kognitiven Defiziten attribuiert werden kann oder viel mehr durch medizinische Einflussfaktoren wie physische Einschränkungen oder fortlaufende medizinische Behandlungen bedingt ist, bleibt Gegenstand folgender Studien. Dennoch lässt sich festhalten, dass Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler ein höheres Risiko für eine eingeschränkte Schulbildung mit konsekutiv schlechterem Bildungsabschluss und Stand im Berufsleben haben. Deshalb ist es notwendig, diese Patienten frühzeitig zu identifizieren und entsprechend zu fördern. Nur so kann das Ziel der aktuellen medizinischen Versorgung von Patienten mit angeborenem Herzfehler erreicht werden, nicht nur Langzeitüberleben und -gesundheit zu verbessern sondern auch allumfassend Lebensqualität und Schulbildung als deren wichtiger Bestandteil.

3.4 Registerdaten zur Prävalenz des angeborenen Herzfehlers

Aus dieser Kooperation mit dem NRAHF resultierte letztendlich ein Versorgungsforschungsauftrag, die aktuelle Prävalenz des angeborenen Herzfehlers nach Schweregrad zu analysieren. Gerade in den letzten Jahren gab es mehrere Entwicklungen, die die Prävalenz des angeborenen Herzfehlers zunehmend beeinflussen: Fortschritte in der Pränataldiagnostik, insbesondere der fetalen Echokardiographie, Verbesserungen in der Therapie der schweren angeborenen Herzfehler und eine wachsende Inanspruchnahme von pränatalen (genetischen) Untersuchungen (8, 102, 103). Hierfür wurden Daten von 15.703 Patienten mit einem angeborenem Herzfehler analysiert, die zwischen 1996 und 2015 geboren wurden (104). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Prävalenz der spezifischen Phänotypen sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes veränderte. Von 1996 bis 2007 stieg die Anzahl der leichten angeborenen Herzfehler, während seit 2008/2009 die Anzahl der schweren angeborenen Herzfehler signifikant zunahm. Im Vergleich mit anderen Studien haben Lindinger et al. mit der PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) die Prävalenz des angeborenen Herzfehlers in Deutschland umfassend untersucht. Im Zeitraum 2006-2007 wurden alle Neugeborenen und Säuglinge mit der Diagnose eines angeborenen Herzfehlers eingeschlossen, die Gesamtprävalenz der angeborenen Herzfehler wurde mit 1,08% beziffert (6). Folgende Prävalenz nach Schweregrad des angeborenen Herzfehlers wurde ermittelt: 44,9% leichter angeborener Herzfehler, 29,9% moderater

angeborener Herzfehler und 25,2% schwerer angeborener Herzfehler. In der vorgestellten Prävalenz-Studie konnte eine ähnliche Verteilung bei moderaten und schweren angeborenen Herzfehlern nachgewiesen werden, leichte angeborene Herzfehler waren im Vergleich zur PAN-Studie unterrepräsentiert. Dieser Unterschied erklärt sich aus dem Studiendesign: In der PAN-Studie lag ein hohes diagnostisches Niveau vor, es wurden auch Neugeborene mit leichtem, klinisch inapparentem angeborenem Herzfehler eingeschlossen. Im Vergleich hierzu werden durch den Registrierungsprozess des NRAHF nur Patienten mit klinisch apparentem Herzfehler eingeschlossen, der eine Krankenhausbehandlung erfordert. Leichte angeborene Herzfehler können oftmals ohne Symptome einhergehen, hierzu zählt auch der Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, der innerhalb der ersten drei Lebensjahre außerdem eine Spontanverschlussrate von 30-50% hat (105). Diese klinischen Gegebenheiten können je nach Studiendesign zu Unterschieden in den berichteten Prävalenzraten der verschiedenen Herzfehler führen. In der vorliegenden Studie wurde seit 2008 eine zunehmende Rate des schweren angeborenen Herzfehlers nachgewiesen. Bisherige Studien zur Prävalenz von schweren angeborenen Herzfehlern zeigten divergente Ergebnisse, von einer temporären Abnahme bis hin zu Konstanz bzw. leichter Zunahme. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien endete jedoch vor 2008, kürzliche Entwicklungen konnten somit nicht berücksichtigt werden. Die in der vorliegenden Studie zunehmende Rate von schweren angeborenen Herzfehlern kann durch folgende Aspekte erklärt werden: früher pränataler Diagnosezeitpunkt, der den werdenden Eltern eine interdisziplinäre und allumfassende Aufklärung ermöglicht mit Planung der weiteren prä- und postnatalen Therapieschritte; eine weiter steigende Überlebensrate durch Therapiefortschritte, nicht nur in der postnatalen sondern auch in der pränatalen Therapie von schweren angeborenen Herzfehlern. Schlussendlich ist die zentrale Aussage der vorliegenden Studie, dass aus dieser bemerkenswerten Entwicklung folgende Implikationen einhergehen: ein wachsender Bedarf für eine erste intensive Krankenhausversorgung sowie spezialisierte kinder-kardiologische Nachsorge und folglich ein steigender ökonomischer Einfluss dieser Patientengruppe.

4. Zusammenfassung

Verbesserte Überlebensraten von Kindern mit einem angeborenem Herzfehler führten dazu, dass die aktuelle Forschung im Bereich der Kinderkardiologie sich immer mehr auf Morbidität und Lebensqualität dieser Patienten fokussiert. Eine mögliche Spätfolge des angeborenen Herzfehlers und dessen Therapie ist die Entwicklungsverzögerung. Um die Entwicklung dieser Patienten in Kognition, Sprache und Motorik longitudinal zu untersuchen, wurde die prospektive LEADER-Studie (Longterm EARly DEvelopment Research) implementiert sowie in Kooperation mit dem Nationalen Register für Angeborene Herzfehler Querschnittstudien bei Jugendlichen und Erwachsenen mit einem angeborenem Herzfehler durchgeführt, um Bildungsweg und Bildungsniveau zu evaluieren. Hieraus lassen sich folgende Aspekte konkludieren:

- Die LEADER-Studie ist im vorliegenden Studiendesign implementierbar und ein erster wichtiger Schritt zur Etablierung einer Forschungseinheit zur Entwicklungsuntersuchung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler.
- Erste Ergebnisse der LEADER-CHD Studie zeigen, dass Patienten mit Ventrikelseptumdefekt, Fallot'scher Tetralogie oder Transposition der großen Arterien keine schweren Defizite in der motorischen, kognitiven und sprachlichen Entwicklung aufweisen.
- Unter Einbeziehung der Subskalen zeigt sich jedoch ein Muster von Stärken (Feinmotorik) und Schwächen (Grobmotorik und rezeptive Sprache). Entwicklungsverzögerungen waren am stärksten bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ausgeprägt.
- Der BSID-III ist auch bei Patienten mit Herz-/Kreislaufkrankung und Reanimation ein geeignetes Instrument, um die Entwicklung zu untersuchen.
- Die überwiegende Mehrheit von Patienten mit angeborenem Herzfehler wurde altersentsprechend auf einer konventionellen Grundschule eingeschult und erreichte ein hohes Bildungsniveau.
- Patienten mit einem einfachen angeborenen Herzfehler hatten signifikant höhere Bildungsabschlüsse und waren häufiger berufstätig als Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler.

Es ist somit obligat, die Entwicklung von Kindern mit angeborenem Herzfehler nachzuuntersuchen, um Patienten mit einem Risiko für Entwicklungsverzögerungen zu identifizieren, weiterführende Diagnostik zu gewährleisten und eine gezielte, individuelle Förderung der Entwicklung zu ermöglichen. Langfristiges Ziel sollte es sein, alle Kinder mit angeborenem Herzfehler bedarfsadaptiert regelmäßig neurologisch zu untersuchen und ein Screening auf Entwicklungsverzögerungen bei Entlassung aus dem Krankenhaus zu etablieren. Zudem sollte die

Diagnostik bereits pränatal ansetzen: mittels fetaler Sonographie kann der Kopfumfang bestimmt und durch eine MRT-Untersuchung können mögliche Gehirn-Läsionen erfasst werden. Die Auswirkungen all dieser Komponenten, also medizinischen Parametern wie spezifischer Phänotyp des angeborenen Herzfehlers und postoperativen Komplikationen, soziodemographischen Faktoren wie der parentale Bildungsstatus, Ergebnisse der Entwicklungsuntersuchungen und der Kopf-Bildgebung auf die weitere kindliche Entwicklung gilt es in prospektiven Longitudinalstudien zu untersuchen. Idealerweise sollte daraus ein Risikoprofil bzw. Algorithmus für die weitere kindliche Entwicklung von Patienten mit angeborenem Herzfehler definiert werden.

5. Literaturangaben

1. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971 Mar;43(3):323-32.
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 19;39(12):1890-900.
3. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol*. 2011 Dec;100(12):1111-7.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):163-72.
5. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):50-60.
6. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. 2010 Sep;222(5):321-6.
7. (BZgA) BfG. Schwangerschaftserleben und Pränataldiagnostik. Repräsentative Befragung Schwangerer zum Thema Pränataldiagnostik. 2006;1./10./06.06.
8. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):95-101.
9. Arzi W, Wertaschnigg D, Veit I, Klement F, Gitter R, Tulzer G. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jun;37(6):689-95.
10. Jantzen DW, Moon-Grady AJ, Morris SA, Armstrong AK, Berg C, Dangel J, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Restrictive Atrial Septum: A Report From the International Fetal Cardiac Intervention Registry. *Circulation*. 2017 Oct 3;136(14):1346-9.
11. Verdurmen KM, Eijsvoogel NB, Lempersz C, Vullings R, Schroer C, van Laar JO, et al. A systematic review of prenatal screening for congenital heart disease by fetal electrocardiography. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Nov;135(2):129-34.
12. Olney RS, Ailes EC, Sontag MK. Detection of critical congenital heart defects: Review of contributions from prenatal and newborn screening. *Semin Perinatol*. 2015 Apr;39(3):230-7.
13. Sizarov A, Boudjemline Y. Novel materials and devices in the transcatheter management of congenital heart diseases--the future comes slowly (part 1). *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Apr;109(4):278-85.
14. Ohye RG, Bove EL. Advances in congenital heart surgery. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;13(5):473-81.
15. Holland BJ, Myers JA, Woods CR, Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jun;45(6):631-8.
16. Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H. Congenital heart defects in adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011 Jul;108(26):452-9.
17. Bouma BJ, Mulder BJ. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 2017 Mar 17;120(6):908-22.
18. Ntiloudi D, Giannakoulas G, Parcharidou D, Panagiotidis T, Gatzoulis MA, Karvounis H. Adult congenital heart disease: A paradigm of epidemiological change. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 1;218:269-74.
19. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RW, Galea MP, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e818-27.

20. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, et al. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*. 2015 May;135(5):816-25.
21. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg*. 2007 Apr;83(4):1425-30.
22. Hallioglu O, Gurer G, Bozlu G, Karpuz D, Makharoblidze K, Okuyaz C. Evaluation of Neurodevelopment Using Bayley-III in Children with Cyanotic or Hemodynamically Impaired Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis*. 2015 Nov-Dec;10(6):537-41.
23. Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, Mulder BJ. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2007 Jun;32(5):527-41.
24. Latal B. Neurodevelopmental Outcomes of the Child with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol*. 2016 Mar;43(1):173-85.
25. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenber R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol*. 2007 Sep-Oct;28(5):346-54.
26. Jones B, Muscara F, Lloyd O, McKinlay L, Justo R. Neurodevelopmental outcome following open heart surgery in infancy: 6-year follow-up. *Cardiol Young*. 2015 Jun;25(5):903-10.
27. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e759-67.
28. Cassidy AR, White MT, DeMaso DR, Newburger JW, Bellinger DC. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015 Jan;21(1):34-49.
29. Hovels-Gurich HH, Bauer SB, Schnitker R, Willmes-von Hinckeldey K, Messmer BJ, Seghaye MC, et al. Long-term outcome of speech and language in children after corrective surgery for cyanotic or acyanotic cardiac defects in infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 Sep;12(5):378-86.
30. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Nacken C, Minkenber R, Messmer BJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):958-66.
31. Miatton M, De Wolf D, Francois K, Thiery E, Vingerhoets G. Neurocognitive consequences of surgically corrected congenital heart defects: A review. *Neuropsychol Rev*. 2006 Jun;16(2):65-85.
32. Gaynor JW, Gerdes M, Nord AS, Bernbaum J, Zackai E, Wernovsky G, et al. Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6):1230-7.
33. Marelli A, Miller SP, Marino BS, Jefferson AL, Newburger JW. Brain in Congenital Heart Disease Across the Lifespan: The Cumulative Burden of Injury. *Circulation*. 2016 May 17;133(20):1951-62.
34. Volpe JJ. Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):962-5.
35. Rollins CK. A mixed bag: Differential influences of oxygenation and perfusion on brain development in congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct;152(4):960-1.
36. Morton PD, Ishibashi N, Jonas RA, Gallo V. Congenital cardiac anomalies and white matter injury. *Trends Neurosci*. 2015 Jun;38(6):353-63.
37. Khalil A, Suff N, Thilaganathan B, Hurrell A, Cooper D, Carvalho JS. Brain abnormalities and neurodevelopmental delay in congenital heart disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jan;43(1):14-24.
38. Beca J, Gunn JK, Coleman L, Hope A, Reed PW, Hunt RW, et al. New white matter brain injury after infant heart surgery is associated with diagnostic group and the use of circulatory arrest. *Circulation*. 2013 Mar 5;127(9):971-9.

39. Dimitropoulos A, McQuillen PS, Sethi V, Moosa A, Chau V, Xu D, et al. Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. *Neurology*. 2013 Jul 16;81(3):241-8.
40. Beca J, Gunn J, Coleman L, Hope A, Whelan LC, Gentles T, et al. Pre-operative brain injury in newborn infants with transposition of the great arteries occurs at rates similar to other complex congenital heart disease and is not related to balloon atrial septostomy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12;53(19):1807-11.
41. Impact of Operative and Postoperative Factors on Neurodevelopmental Outcomes After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg*. 2016 Sep;102(3):843-9.
42. Farouk A, Karimi M, Henderson M, Ostrowsky J, Siwik E, Hennein H. Cerebral regional oxygenation during aortic coarctation repair in pediatric population. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul;34(1):26-31.
43. Rodriguez RA, Weerasena N, Cornel G, Splinter WM, Roberts DJ. Cerebral effects of aortic clamping during coarctation repair in children: a transcranial Doppler study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 Feb;13(2):124-9.
44. Dominguez TE, Wernovsky G, Gaynor JW. Cause and prevention of central nervous system injury in neonates undergoing cardiac surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Fall;19(3):269-77.
45. Brotschi B, Gunny R, Rethmann C, Held U, Latal B, Hagmann C. Relationship between temperature variability and brain injury on magnetic resonance imaging in cooled newborn infants after perinatal asphyxia. *J Perinatol*. 2017 Sep;37(9):1032-7.
46. Kornilov IA, Sinelnikov YS, Soinov IA, Ponomarev DN, Kshanovskaya MS, Krivoschapkina AA, et al. Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Sep;48(3):e45-50.
47. Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med*. 1993 Oct 7;329(15):1057-64.
48. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*. 1995 Mar 2;332(9):549-55.
49. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Cognasse F. [Blood transfusion and inflammation as of yesterday, today and tomorrow]. *Transfus Clin Biol*. 2015 Aug;22(3):168-77.
50. Mann C, Latal B, Padden B, Scheer I, Goebel G, Bernet V. Acid-base parameters for predicting magnetic resonance imaging measures of neurologic outcome after perinatal hypoxia-ischemia: is the strong ion gap superior to base excess and lactate? *Am J Perinatol*. 2012 May;29(5):361-8.
51. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1547-54.
52. Markowitz SD, Ichord RN, Wernovsky G, Gaynor JW, Nicolson SC. Surrogate markers for neurological outcome in children after deep hypothermic circulatory arrest. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Mar;11(1):59-65.
53. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005 Aug;32(2):140-63.
54. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, Wernovsky G, Kuypers MK, Clancy RR, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Mar;127(3):692-704.
55. Moler FW, Meert K, Donaldson AE, Nadkarni V, Brilli RJ, Dalton HJ, et al. In-hospital versus out-of-hospital pediatric cardiac arrest: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2259-67.

56. Meert KL, Donaldson A, Nadkarni V, Tieves KS, Schleien CL, Brilli RJ, et al. Multicenter cohort study of in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Sep;10(5):544-53.
57. Matos RI, Watson RS, Nadkarni VM, Huang HH, Berg RA, Meaney PA, et al. Duration of cardiopulmonary resuscitation and illness category impact survival and neurologic outcomes for in-hospital pediatric cardiac arrests. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):442-51.
58. Lopez-Herce J, Del Castillo J, Matamoros M, Canadas S, Rodriguez-Calvo A, Cecchetti C, et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):309-18.
59. Berg RA, Nadkarni VM, Clark AE, Moler F, Meert K, Harrison RE, et al. Incidence and Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in PICUs. *Crit Care Med*. 2016 Apr;44(4):798-808.
60. Michiels EA, Dumas F, Quan L, Selby L, Copass M, Rea T. Long-term outcomes following pediatric out-of-hospital cardiac arrest*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Oct;14(8):755-60.
61. Fiser DH. Assessing the outcome of pediatric intensive care. *J Pediatr*. 1992 Jul;121(1):68-74.
62. Hansen G, Joffe AR, Nettel-Aguirre A, Robertson CM, Biggs WS, Ross DB, et al. Two-year survival and neurodevelopmental outcomes after cardiopulmonary resuscitation in neonatal patients after complex cardiac surgery. *Resuscitation*. 2011 Mar;82(3):313-8.
63. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, et al. Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 May;133(5):1344-53, 53 e1-3.
64. Ainsworth MD. Infant--mother attachment. *Am Psychol*. 1979 Oct;34(10):932-7.
65. Gueron-Sela N, Atzaba-Poria N, Meiri G, Marks K. The Caregiving Environment and Developmental Outcomes of Preterm Infants: Diathesis Stress or Differential Susceptibility Effects? *Child Dev*. 2015 Jul;86(4):1014-30.
66. Monroe SM, Simons AD. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders. *Psychol Bull*. 1991 Nov;110(3):406-25.
67. Belsky J, Newman DA, Widaman KF, Rodkin P, Pluess M, Fraley RC, et al. Differential susceptibility to effects of maternal sensitivity? A study of candidate plasticity genes. *Dev Psychopathol*. 2015 Aug;27(3):725-46.
68. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:68-86.
69. Torowicz D, Irving SY, Hanlon AL, Sumpter DF, Medoff-Cooper B. Infant temperament and parental stress in 3-month-old infants after surgery for complex congenital heart disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2010 Apr;31(3):202-8.
70. Mussatto KA, Hoffmann RG, Hoffman GM, Tweddell JS, Bear L, Cao Y, et al. Risk and prevalence of developmental delay in young children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e570-7.
71. Rutter M, Sroufe LA. Developmental psychopathology: concepts and challenges. *Dev Psychopathol*. 2000 Summer;12(3):265-96.
72. Tabbutt S, Gaynor JW, Newburger JW. Neurodevelopmental outcomes after congenital heart surgery and strategies for improvement. *Curr Opin Cardiol*. 2012 Mar;27(2):82-91.
73. Hemingway H, Nicholson A, Stafford M, Roberts R, Marmot M. The impact of socioeconomic status on health functioning as assessed by the SF-36 questionnaire: the Whitehall II Study. *Am J Public Health*. 1997 Sep;87(9):1484-90.
74. Helm PC, Sticker EJ, Keuchen R, Koerten MA, Diller GP, Tutarel O, et al. Is having a job a protective factor? Employment status and state of medical care as subjectively perceived by adults with CHD in Germany. *Cardiol Young*. 2017 Aug;27(6):1110-7.
75. Brosig CL, Bear L, Allen S, Hoffmann RG, Pan A, Frommelt M, et al. Preschool Neurodevelopmental Outcomes in Children with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2017 Apr;183:80-6 e1.

76. Schaefer CJ, Hoop R, Schurch-Reith S, Stambach D, Kretschmar O, Bauersfeld U, et al. Academic achievement and satisfaction in adolescents with CHD. *Cardiol Young*. 2016 Feb;26(2):257-62.
77. Bygstad E, Pedersen LC, Pedersen TA, Hjortdal VE. Tetralogy of Fallot in men: quality of life, family, education, and employment. *Cardiol Young*. 2012 Aug;22(4):417-23.
78. Nieminen H, Sairanen H, Tikanoja T, Leskinen M, Ekblad H, Galambosi P, et al. Long-term results of pediatric cardiac surgery in Finland: education, employment, marital status, and parenthood. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1345-50.
79. Ferentzi H, Pfitzer C, Rosenthal LM, Berger F, Schmitt KRL. Long-term early development research in congenital heart disease (LEADER-CHD): a study protocol for a prospective cohort observational study investigating the development of children after surgical correction for congenital heart defects during the first 3 years of life. *BMJ Open*. 2017 Dec 28;7(12):e018966.
80. Rundgren M, Karlsson T, Nielsen N, Cronberg T, Johnsson P, Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009 Jul;80(7):784-9.
81. Stammet P, Collignon O, Hassager C, Wise MP, Hovdenes J, Aneman A, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33 degrees C and 36 degrees C. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2104-14.
82. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development: Bayley-III. Deutsche Bearbeitung. Pearson Assessment & Information GmbH. 2006.
83. Putnam SP, Rothbart MK. Development of short and very short forms of the Children's Behavior Questionnaire. *J Pers Assess*. 2006 Aug;87(1):102-12.
84. Biringen Z, Easterbrooks MA. Emotional availability: concept, research, and window on developmental psychopathology. *Dev Psychopathol*. 2012 Feb;24(1):1-8.
85. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children (4th ed.). Pearson, Psychological Corporation. 2003.
86. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children (5th ed.). Pearson, Psychological Corporation. 2014.
87. Teague S, Youssef GJ, Macdonald JA, Sciberras E, Shatte A, Fuller-Tyszkiewicz M, et al. Retention strategies in longitudinal cohort studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Nov 26;18(1):151.
88. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr*. 2000 Nov;137(5):638-45.
89. Gupta P, Wilcox A, Noel TR, Gossett JM, Rockett SR, Eble BK, et al. Characterizing cardiac arrest in children undergoing cardiac surgery: A single-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Feb;153(2):450-8 e1.
90. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol*. 2004 Apr;30(4):227-35.
91. Schluep M, Gravesteyn BY, Stolker RJ, Endeman H, Hoeks SE. One-year survival after in-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2018 Nov;132:90-100.
92. Safar P. Resuscitation after Brain Ischemia. *Brain Failure and Resuscitation*, Churchill Livingstone, New York. 1981:155-84.
93. Gassler H, Fischer M, Wnent J, Seewald S, Helm M. Outcome after pre-hospital cardiac arrest in accordance with underlying cause. *Resuscitation*. 2019 Mar 1;138:36-41.
94. Lin J, Huang H, Lv G, Xu X, Lin W, Cheng J, et al. Chronic prenatal hypoxia impairs cochlear development, a mechanism involving connexin26 expression and promoter methylation. *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):852-8.
95. Philip SS, Dutton GN. Identifying and characterising cerebral visual impairment in children: a review. *Clin Exp Optom*. 2014 May;97(3):196-208.

96. Medrzycka-Dabrowska WA, Czyz-Szybenbejl K, Kwiecien-Jagus K, Lewandowska K. Prediction of cognitive dysfunction after resuscitation - a systematic review. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2018;14(3):225-32.
97. Visser L, Ruiters SA, Van der Meulen BF, Ruijsenaars WA, Timmerman ME. Validity and suitability of the Bayley-III Low Motor/Vision version: a comparative study among young children with and without motor and/or visual impairments. *Res Dev Disabil*. 2013 Nov;34(11):3736-45.
98. Pfitzer C, Helm PC, Blickle MJ, Rosenthal LM, Berger F, Abdul-Khaliq H, et al. Educational achievement of children with congenital heart disease: Promising results from a survey by the German National Register of Congenital Heart Defects. *Early Hum Dev*. 2019 Jan;128:27-34.
99. Bundesamt S. Bildungsstand der Bevölkerung, Ergebnisse des Mikrozensus 2017. 2018.
100. Bundesamt S. 20- bis 24-Jährige: Mehr als die Hälfte hat Abitur. Pressemitteilung Nr 055 vom 18 Februar 2019.
101. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Walker C, Ferentzi H, Bauer UMM, et al. Educational level and employment status in adults with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2018 Jan;28(1):32-8.
102. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *British Paediatric Cardiac Association. Lancet*. 1999 Oct 09;354(9186):1242-7 ik.
103. Germanakis I, Sifakis S. The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jul-Aug;27(4):465-72.
104. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis*. 2017 Dec;12(6):787-93.
105. Schumacher G HJ, Bühlmeier K, editor. *Klinische Kinderkardiologie*. 3rd edn ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001.

6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Felix Berger, Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie Deutsches Herzzentrum Berlin, für die stetige und wohlwollende Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit und Gewährung des Freiraumes, neben meiner klinischen Ausbildung in protektiver Zeit zu forschen.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Prof. Dr. med. Anja Borgmann-Staudt für die enthusiastische Einführung in die Forschung und die Möglichkeit, zahlreich zu publizieren, was ein erster, wichtiger Baustein für meine Habilitation bedeutete.

Dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, in Person Frau Dr. Ulrike Bauer und Herrn Dipl.-Psych. Paul Helm möchte ich für die großartige und ergiebige Forschungsk Kooperation danken. Frau Anke Olsson und Frau Hannah Ferentzi danke ich für den unentwegten Einsatz für die LEADER-Studie und die gute und konstruktive Zusammenarbeit.

Dem Berliner Institut für Gesundheitsforschung, besonders Frau Prof. Dr. med. Duska Dragun und Frau Dr. Nathalie Huber möchte ich für die Unterstützung meiner Forschung und das mir gewährte große Privileg herzlich danken, durch das (Junior) Clinician Scientist Program geschützte Zeit für Forschung zu haben.

Mein herausragender Dank gilt Frau PD Dr. med. Katharina Schmitt für die uneingeschränkte und großartige Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Karriere. Für große Ideen für neue Forschungsprojekte, wertvolle Ratschläge und hervorragende Betreuung im (Junior) Clinician Scientist Program möchte ich herzlichen Dank sagen.

Abschließend möchte ich Herrn Dr. med. Björn Andres danken, für die uneingeschränkte Unterstützung meiner Habilitation.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

.....

Datum

Unterschrift